

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-502707

(P2000-502707A)

(43) 公表日 平成12年3月7日(2000.3.7)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 3/06		31/00	6 0 3 L
5/06			6 0 5 C
5/10			6 0 5 E
9/00			6 0 9
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全112頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平9-524502
(86) (22) 出願日 平成8年12月16日(1996.12.16)
(85) 翻訳文提出日 平成10年6月29日(1998.6.29)
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 6 / 2 0 5 1 1
(87) 国際公開番号 W O 9 7 / 2 4 1 1 6
(87) 国際公開日 平成9年7月10日(1997.7.10)
(31) 優先権主張番号 0 8 / 5 8 0 , 5 5 3
(32) 優先日 平成7年12月29日(1995.12.29)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 ビジョン・ファーマシューティカルズ・リミテッド・パートナーシップ
アメリカ合衆国92612カリフォルニア州
アーヴィン、デュボン・ドライブ2525番
(72) 発明者 テン, ミン
アメリカ合衆国92656カリフォルニア州
アリソ・ビエホ、ドープ・ストリート2番
(72) 発明者 ドゥオン, ティエン・ティ
アメリカ合衆国92714カリフォルニア州
アーヴィン、ベアポー13番、アパートメント・15シー
(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 RAR α 受容体特異的または選択的活性を有する化合物による処置方法

(57) 【要約】

RAR β および RAR γ 受容体サブタイプよりも RAR α 受容体サブタイプに特異的または選択的に作用するレチノイド化合物は、レチノイドに関連する望ましい薬学的性質を有し、特に、腫瘍、例えば急性単球白血病、頸管癌、骨髄腫、卵巣癌、頭部および頸部癌の処置に適当であり、レチノイドの1種またはそれ以上の望ましくない副作用、例えば体重減少、粘膜皮膚毒性、皮膚刺激および催奇を起こさない。

【特許請求の範囲】

1. RAR β およびRAR Γ レチノイド受容体よりもRAR α レチノイド受容体に特異的または選択的に結合するレチノイド化合物を、RAR α 特異的または選択的レチノイド作動剤による処置に応答する疾病または症状を治療または予防する目的で哺乳動物に投与する方法。

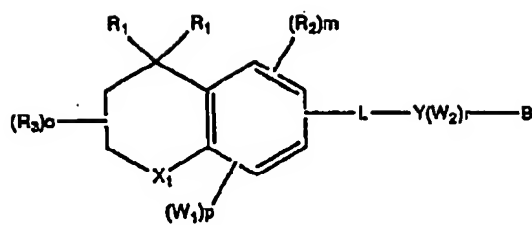
2. RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物が、RAR β およびRAR Γ レチノイド受容体よりもRAR α レチノイド受容体に約500倍強力に結合する請求項1記載の方法。

3. RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物を、急性単球白血病、頸管癌、骨髄腫、卵巣癌、頭部および頸部癌、増殖性硝子体網膜症(PVR)並びに老人性黄斑変性(AMD)から選択する疾病または症状を治療または予防するために哺乳動物に投与する請求項1記載の方法。

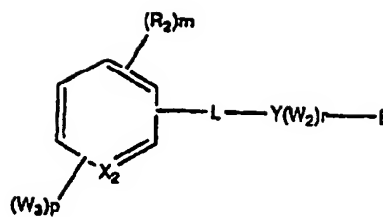
4. RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物を、約0.5～5mg/kg体重/日の用量で投与する請求項3記載の方法。

5. RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物を、化学性角化症、ヒ素角化症、炎症性および非炎症性アクネ、乾癬、魚鱗癬、湿疹、アトピー性皮膚炎、ダリエー病、扁平苔癬、グルココルチコイド傷害、局所微生物感染、皮膚色素沈着、皮膚の老化および光傷害、前悪性および悪性過剰増殖性疾患、カボジ肉腫、眼疾患、増殖性硝子体網膜症(PVR)、網膜剥離、ドライアイおよび他の角膜異常、心臓血管疾患、脂血症、血管形成後再狭窄、ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)に関連する疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、下垂体機能不全、毛髪成長不全、免疫系に関連する疾患、並びに創傷から選択する疾病または症状を治療または予防するために哺乳動物に投与する請求項1記載の方法。

6. RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物は、式(1)または式(11)で示される請求項1記載の方法：



式 (i)



式 (ii)

[式中、 X_1 はOであるか、または $[C(R_1)_2]_n$ （ここで、 n は0～2の整数）であり；

R_1 はそれぞれ、Hまたは炭素数1～6のアルキルであり；

R_2 はそれぞれ、水素または炭素数1～6の低級アルキルであり；

R_3 は水素、炭素数1～6の低級アルキル、またはFであり；

m は0～5の整数であり；

o は0～4の整数であり；

p は0～2の整数であり；

r は0～2の整数であり；

X_2 はNまたはCHであり；

Yはフェニルもしくはナフチル基であるか、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択するヘテロアリアルであり、該フェニル、ナフチルおよびヘテロアリアル基は場合により、1個または2個の R_2 置換基を有し；

W_1 はそれぞれ、F、Br、Cl、I、フルオロ置換 C_{1-6} アルキル、 NO_2 、およびOHから成る群から選択する置換基であり、

(i) 化合物が式(i)で示され、ZがOである場合は、 p と r の合計が少なくとも1であり、 W_1 はテトラヒドロナフタレン環の3位に存在するフルオロ基ではなく、

(ii) 化合物が式(i)で示され、 r が0で、 p が1であり、 W_1 がOHであ

る場合は、このOH基は基Lに対し α 位に存在し；

W₂はそれぞれ、F、Br、Cl、I、フルオロ置換C₁₋₆アルキル、NO₂、およびOHから成る群から選択する置換基であり；

W₃はそれぞれ、F、Br、Cl、I、C₁₋₆アルキル、フルオロ置換C₁₋₆アルキル、NO₂、およびOHから成る群から選択する置換基であり、化合物が式(ii)で示され、X₂がCHで、rが0である場合は、pは0でなく、基W₃の少なくとも1個はアルキルではなく；

Lは-(C=Z)-NH-、または-NH-(C=Z)-であり；

ZはOまたはSであり；

BはCOOHもしくは薬学的に許容し得るその塩、COOR₈、CONR₉R₁₀、-CH₂OH、CH₂OR₁₁、CH₂OCOR₁₁、CHO、CH(OR₁₂)₂、CHOR₁₃O、-COR₇、CR₇(OR₁₂)₂、CR₇OR₁₃Oである（ここで、R₇は炭素数1～5のアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基であり、R₈は炭素数1～10のアルキル、トリメチルシリルアルキル(アルキル基の炭素数1～10)、炭素数5～10のシクロアルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、R₉およびR₁₀はそれぞれ水素、炭素数1～10のアルキル、炭素数5～10のシクロアルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、R₁₁は低級アルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、R₁₂は低級アルキルであり、R₁₃は炭素数2～5の2価アルキル基である）。]。

7. RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物は式(i)で示される請求項6記載の方法。

8. RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物の式中、X₁が[C(R₁)₂]_nで、nが1である請求項7記載の方法。

9. RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物の式中、Yがフェニルである請求項8記載の方法。

10. RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物は式(ii)で示される請求項6記載の方法。

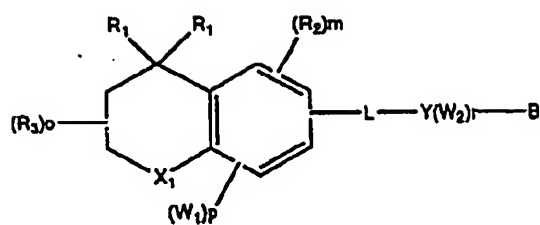
11. RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物の式中、Yがフェニルである請求項10記載の方法。

12. RAR β およびRAR γ レチノイド受容体よりもRAR α レチノイド受容体に特異的または選択的に結合するレチノイド化合物を、RAR α 特異的または選択的レチノイド作動剤による処置に応答する疾病または症状を治療または予防する目的で哺乳動物に投与する方法であって、該レチノイド化合物は、バイオアッセイにおいて、RAR α 受容体に対する結合のK_d値がRAR β およびRAR γ レチノイド受容体に対する結合のK_d値の約500分の1であるように、RAR β およびRAR γ レチノイド受容体よりもRAR α レチノイド受容体に特異的または選択的である方法。

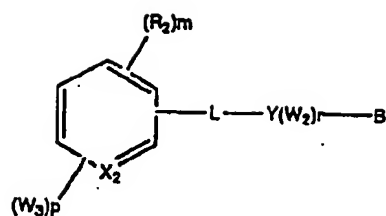
13. RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物を、化学性角化症、ヒ素角化症、炎症性および非炎症性アクネ、乾癬、魚鱗癬、湿疹、アトピー性皮膚炎、ダリエー病、扁平苔癬、グルココルチコイド傷害、局所微生物感染、皮膚色素沈着、皮膚の老化および光傷害、前悪性および悪性過剰増殖性疾患、カポジ肉腫、眼疾患、増殖性硝子体網膜症(PVR)、網膜剥離、ドライアイおよび他の角膜異常、心臓血管疾患、脂血症、血管形成後再狭窄、ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)に関連する疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、下垂体機能不全、毛髪成長不全、免疫系に関連する疾患、並びに創傷から選択する疾病または症状を治療または予防するために哺乳動物に投与する請求項12記載の方法。

14. RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物を、急性単球白血病、頸管癌、骨髄腫、卵巣癌、頭部および頸部癌、増殖性硝子体網膜症(PVR)並びに老人性黄斑変性(AMD)から選択する疾病または症状を治療または予防するために哺乳動物に投与する請求項13記載の方法。

15. RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物は、式(i)または式(ii)で示される請求項13記載の方法：



式 (i)



式 (ii)

[式中、 X_1 はOであるか、または $[C(R_1)_2]_n$ （ここで、 n は0～2の整数）であり；

R_1 はそれぞれ、Hまたは炭素数1～6のアルキルであり；

R_2 はそれぞれ、水素または炭素数1～6の低級アルキルであり；

R_3 は水素、炭素数1～6の低級アルキル、またはFであり；

m は0～5の整数であり；

o は0～4の整数であり；

p は0～2の整数であり；

r は0～2の整数であり；

X_2 はNまたはCHであり；

Yはフェニルもしくはナフチル基であるか、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択するヘテロアリアルであり、該フェニル、ナフチルおよびヘテロアリアル基は場合により、1個または2個の R_2 置換基を有し；

W_1 はそれぞれ、F、Br、Cl、I、フルオロ置換 C_{1-6} アルキル、 NO_2 、およびOHから成る群から選択する置換基であり、

(i) 化合物が式(i)で示され、ZがOである場合は、 p と r の合計が少なくとも1であり、 W_1 はテトラヒドロナフタレン環の3位に存在するフルオロ基ではなく、

(ii) 化合物が式(i)で示され、 r が0で、 p が1であり、 W_1 がOHであ

る場合は、このOH基は基Lに対し α 位に存在し；

W₂はそれぞれ、F、Br、Cl、I、フルオロ置換C₁₋₆アルキル、NO₂、およびOHから成る群から選択する置換基であり；

W₃はそれぞれ、F、Br、Cl、I、C₁₋₆アルキル、フルオロ置換C₁₋₆アルキル、NO₂、およびOHから成る群から選択する置換基であり、化合物が式(i)で示され、X₂がCHで、rが0である場合は、pは0でなく、基W₃の少なくとも1個はアルキルではなく；

Lは-(C=Z)-NH-、または-NH-(C=Z)-であり；

ZはOまたはSであり；

BはCOOHもしくは薬学的に許容し得るその塩、COOR₈、CONR₉R₁₀、-CH₂OH、CH₂OR₁₁、CH₂OCOR₁₁、CHO、CH(OR₁₂)₂、CHOR₁₃O、-COR₇、CR₇(OR₁₂)₂、CR₇OR₁₃Oである（ここで、R₇は炭素数1～5のアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基であり、R₈は炭素数1～10のアルキル、トリメチルシリルアルキル(アルキル基の炭素数1～10)、炭素数5～10のシクロアルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、R₉およびR₁₀はそれぞれ水素、炭素数1～10のアルキル、炭素数5～10のシクロアルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、R₁₁は低級アルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、R₁₂は低級アルキルであり、R₁₃は炭素数2～5の2価アルキル基である）。]。

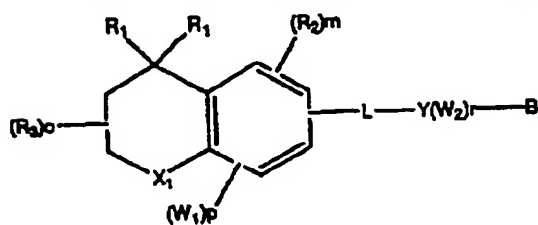
16. RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物は式(i)で示される請求項15記載の方法。

17. RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物は式(ii)で示される請求項15記載の方法。

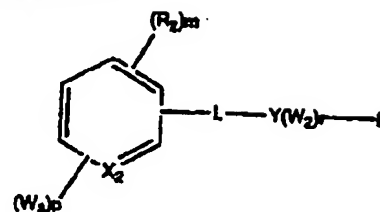
18. RAR β およびRAR γ レチノイド受容体よりもRAR α レチノイド受容体に特異的または選択的に結合するレチノイド化合物を、急性単球白血病、頸管癌、骨髄腫、卵巣癌、頭部および頸部癌、増殖性硝子体網膜症(PVR)並びに老人性黄斑変性(AMD)から選択する疾病または症状を治療または予防する目的で哺乳動物に投与する方法であって、該レチノイド化合物は、バイオアッセイに

において、RAR α 受容体に対する結合のK_d値がRAR β およびRAR γ レチノ

イド受容体に対する結合の K_d 値の約500分の1であるように、 $RAR\beta$ および $RAR\gamma$ レチノイド受容体よりも $RAR\alpha$ レチノイド受容体に特異的または選択的であり、該レチノイド化合物は、式(i)または式(ii)で示される方法:



式 (i)



式 (ii)

[式中、 X_1 はOであるか、または $[C(R_1)_2]_n$ (ここで、 n は0~2の整数) であり;

R_1 はそれぞれ、Hまたは炭素数1~6のアルキルであり;

R_2 はそれぞれ、水素または炭素数1~6の低級アルキルであり;

R_3 は水素、炭素数1~6の低級アルキル、またはFであり;

m は0~5の整数であり;

o は0~4の整数であり;

p は0~2の整数であり;

r は0~2の整数であり;

X_2 はNまたはCHであり;

Y はフェニルもしくはナフチル基であるか、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択するヘテロアリアルであり、該フェニル、ナフチルおよびヘテロアリアル基は場合により、1個または2個の R_2 置換基を有し;

W_1 はそれぞれ、F、Br、Cl、I、フルオロ置換 C_{1-6} アルキル、 NO_2 、およびOHから成る群から選択する置換基であり、

(i) 化合物が式(i)で示され、 Z がOである場合は、 p と r の合計が少なくとも1であり、 W_1 はテトラヒドロナフタレン環の3位に存在するフルオロ基

ではなく、

(ii) 化合物が式 (ii) で示され、 r が 0 で、 p が 1 であり、 W_1 が OH である場合は、この OH 基は基 L に対し α 位に存在し；

W_2 はそれぞれ、F、Br、Cl、I、フルオロ置換 C_{1-6} アルキル、 NO_2 、および OH から成る群から選択する置換基であり；

W_3 はそれぞれ、F、Br、Cl、I、 C_{1-6} アルキル、フルオロ置換 C_{1-6} アルキル、 NO_2 、および OH から成る群から選択する置換基であり、化合物が式 2 で示され、 X_2 が CH で、 r が 0 である場合は、 p は 0 でなく、基 W_3 の少なくとも 1 個はアルキルではなく；

L は $-(C=Z)-NH-$ 、または $-NH-(C=Z)-$ であり；

Z は O または S であり；

B は $COOH$ もしくは薬学的に許容し得るその塩、 $COOR_8$ 、 $CONR_9R_{10}$ 、 $-CH_2OH$ 、 CH_2OR_{11} 、 CH_2OCOR_{11} 、 CHO 、 $CH(OR_{12})_2$ 、 $CHOR_{13}O$ 、 $-COR_7$ 、 $CR_7(OR_{12})_2$ 、 $CR_7OR_{13}O$ である（ここで、 R_7 は炭素数 1～5 のアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基であり、 R_8 は炭素数 1～10 のアルキル、トリメチルシリルアルキル（アルキル基の炭素数 1～10）、炭素数 5～10 のシクロアルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、 R_9 および R_{10} はそれぞれ水素、炭素数 1～10 のアルキル、炭素数 5～10 のシクロアルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、 R_{11} は低級アルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、 R_{12} は低級アルキルであり、 R_{13} は炭素数 2～5 の 2 価アルキル基である）。]。

19. $RAR\alpha$ 特異的または選択的レチノイド化合物は式 (1) で示され、 Y がフェニルである請求項 18 記載の方法。

20. $RAR\alpha$ 特異的または選択的レチノイド化合物は、

エチル 2-フルオロ-4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]ベンゾエート；

2-フルオロ-4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]安息香酸；

エチル 2-フルオロ-4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-4-プロモ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]ベンゾエート;

2-フルオロ-4-[(4-プロモ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]安息香酸;

エチル 2-フルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-ブロモクロマン-6-イル)カルバモイル]ベンゾエート;

2-フルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-ブロモクロマン-6-イル)カルバモイル]安息香酸;

エチル 2-フルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-トリフルオロメチルクロマン-6-イル)カルバモイル]ベンゾエート;

2-フルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-トリフルオロメチルクロマン-6-イル)カルバモイル]安息香酸;

エチル 2-フルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-アジドクロマン-6-イル)カルバモイル]ベンゾエート;

2-フルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-アジドクロマン-6-イル)カルバモイル]安息香酸;

エチル 2-フルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-ヨードクロマン-6-イル)カルバモイル]ベンゾエート;

2-フルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-ヨードクロマン-6-イル)カルバモイル]安息香酸;

エチル 4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)チオカルバモイル]ベンゾエート;および

4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)チオカルバモイル]安息香酸

から成る群から選択する請求項19記載の方法。

21. RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物は式(ii)で示され、Yがフェニルである請求項18記載の方法。

22. RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物は、
エチル2-フルオロ-4-[(2,6-ジ-*t*-ブチルピリダー-4-イル)カルバモイル]ベンゾエート、または
2-フルオロ-4-[(2,6-ジ-*t*-ブチルピリダー-4-イル)カルバモイル]安息香酸
である請求項19記載の方法。

【発明の詳細な説明】

RAR α 受容体特異的または選択的活性を有する化合物による処置方法

発明の背景1. 発明の分野

本発明は、RAR α レチノイド受容体に対し特異的または選択的作動剤様活性を有する化合物を、そのようなレチノイドによる処置に応答する疾病および症状の処置に使用することに関する。本発明は、とりわけ、RAR α 受容体特異的または選択的薬剤を腫瘍の処置に使用することに関する。

2. 従来技術

レチノイド様活性を有する化合物は当分野でよく知られており、米国および他の多くの特許、並びに科学文献に記載されている。当分野では一般に、レチノイド様活性は、ヒトを包含する哺乳動物を処置するため、多くの疾病および病態の徴候および症状を治療または軽減するために有用であることが知られ、認識されている。換言すれば、レチノイド様化合物を活性成分として含有する薬剤組成物は、細胞増殖および分化の調整剤として、特に、皮膚関連疾患、例えば化学性角化症、ヒ素角化症、炎症性および非炎症性アクネ、乾癬、魚鱗癬および他の角化および皮膚の過剰増殖性疾患、湿疹、アトピー性皮膚炎、ダリエー病、扁平苔癬の処置剤として、グルココルチコイド傷害(ステロイド萎縮)の予防および治療剤として、局所用殺菌剤として、皮膚の抗色素沈着剤として、並びに皮膚の老化および光傷害の処置および回復剤として有用であることが、当分野で一般に認識されている。レチノイド化合物はまた、癌および前癌状態、例えば前悪性および悪性過剰増殖性疾患、例えば乳、皮膚、前立腺、頸、子宮、結腸、膀胱、食道、胃、肺、喉頭、口腔、血液およびリンパ系の癌、化生、異形成、新形成、粘膜の白斑および乳頭腫の予防および治療、並びにカポジ肉腫の処置にも有用である。更に、レチノイド化合物は、眼疾患、例えば増殖性硝子体網膜症(PVR)、網膜剝離、ドライアイおよび他の角膜異常(ただし、それらに限定されない)の処置剤として、並びに種々の心臓血管疾患、例えば脂質代謝に関連する疾患(例えば脂血症)(ただし、これに限定されない)の治療および予防、血管形成後再狭窄の予防、およ

び循環組織プラスミノゲン活性剤(TPA)レベル向上剤としても使用し得る。
 レチノイド化合物の他の用途は、次のものを包含する：ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)に関連する症状および疾患(イボおよび性器イボを包含する)、種々の炎症性疾患、例えば肺線維症、回腸炎、大腸炎およびクローン(Krohn)病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病および発作、下垂体機能異常(成長ホルモン分泌低下を包含する)の予防および治療、アポトーシスの調節(アポトーシス誘導、およびT細胞活性化アポトーシス抑制を包含する)、毛髪成長の回復(本発明化合物と、Minoxidil(商標)のような他の剤との組み合わせ処置を包含する)、免疫系に関連する疾患の処置(本発明化合物の、免疫抑制剤および免疫刺激剤としての使用を包含する)、臓器移植拒絶の処置、並びに創傷治癒の促進[ケローシス(chelosis)の調節を包含する]。

米国特許4,740,519 (Shrootら)、4,826,969 (Maignanら)、4,326,055 (Loeligerら)、5,130,335 (Chandraratnaら)、5,037,825 (Klausら)、5,231,113 (Chandraratnaら)、5,324,840 (Chandraratna)、5,344,959 (Chandraratna)、5,130,335 (Chandraratnaら)、公開された欧州特許出願0 170 105 (Shudo)、0 176 034 A (Wuestら)、0 350 846 A (Klausら)、0 176 032 A (Frickelら)、0 176 033 A (Frickelら)、0 253 302 A (Klausら)、0 303 915 A (Bryceら)、英国特許出願GB 2190378 A (Klausら)、ドイツ国特許出願DE 3715955 A1 (Klausら)、DE 3602473 A1 (Wuestら)、J. Amer. Acad. Derm. 15: 756-764 (1986) (Spornら)、Chem. Pharm. Bull. 33: 404-407 (1985) (Shudoら)、J. Med. Chem. 1988 31, 2182-2192 (Kagechikaら)、Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids CRC Press Inc. 1990 p 334-335, 354 (Dawsonら)には、テトラヒドロナフチル部分を有する、レチノイド様または関連の生物学的活性を有する化合物が記載されている。

米国特許4,980,369、5,006,550、5,015,658、5,045,551、5,089,509、5,134,159、5,162,546、5,23

4,926、5,248,777、5,264,578、5,272,156、5,278,318、5,324,744、5,346,895、5,346,915、5,348,972、5,348,975、5,380,877、5,399,561、5,407,937（本出願の譲受人に譲渡されている）並びにその中に引用された特許および文献には、レチノイド様生物学的活性を有するクロマン、チオクロマンおよび1,2,3,4-テトラヒドロキノリン誘導体が記載されている。

米国特許4,723,028 (Shudo)、公開された欧州特許出願0 170 105 (Shudo)、ドイツ国特許出願DE 3 524 199 A1 (Shudo)、PCTWO91/16051 (Spadaら)、PCTWO85/04652 (Polus)、J. Med. Chem. 1988 31, 2182-2192 (Kagechikaら)には、レチノイド様または関連の生物学的活性を有する、アリールおよびヘテロアリールまたはジアリール置換オレフィンまたはアミドが記載されている。

米国特許4,992,468、5,013,744、5,068,252、5,175,185、5,202,471、5,264,456、5,324,840、5,326,898、5,349,105、5,391,753、5,414,007、5,434,173（本出願の譲受人に譲渡されている）並びにその中に引用された特許および文献には、フェニルとヘテロアリール、またはフェニルと第2のフェニル基が、オレフィンまたはアセチレン結合を介して結合した構造を有する、レチノイド様生物学的活性を有する化合物が記載されている。更に、本出願の譲受人に譲渡されたいくつかの同時係属出願および最近発行された特許も、レチノイド様活性を有する化合物に関する。

哺乳動物（および他の生物）において二つの主要なタイプのレチノイド受容体が存在することが、現在当分野で一般に認められている。この主要な二つの受容体タイプまたはファミリーはそれぞれ、RARおよびRXRと称される。各タイプにサブタイプが存在する：RARファミリーにおけるサブタイプはRAR α 、RAR β およびRAR γ と称され、RXRファミリーにおけるサブタイプはRXR α 、RXR β およびRXR γ と称される。また、この二つの主要レチノイド受容体タイプおよび複数のサブタイプの分布が、哺乳動物の組織および器官によっ

て一様でないことも、当分野で確立されている。

種々の疾病および症状の処置にレチノイド様化合物を使用すると、問題または副作用が生じないわけではない、ということも、当分野で知られている。処置用量レベルでの副作用は、頭痛、催奇、粘膜皮膚毒性、筋骨格毒性、脂血症、皮膚刺激、頭痛、肝毒性などを包含する。このような副作用の故に、疾病処置のためのレチノイドの受容性および有用性が制限されている。RARまたはRXRファミリーのどちらが、また各ファミリー内のどのサブタイプがある種の処置効果を中介し、どのタイプまたはサブタイプが1種もしくはそれ以上の望ましくない副作用を中介するのかを調べるための研究が、当分野で依然進められている。すなわち、レチノイド受容体に結合し得る化合物において、主要タイプまたはファミリーの1種に対する特異性または選択性、および受容体ファミリーの1種もしくはそれ以上のサブタイプに対する特異性または選択性が、望ましい薬理学的性質であると考えられる。そのような選択性または特異性は、生物学的系においてレチノイドの種々の作用を中介する複数の受容体タイプおよびサブタイプの役割を見出すための研究手段として有用であり、また、特異的処置効果を有し、および／または副作用や毒性の小さいレチノイド薬物を設計するための補助手段として有用である。このような観点から、米国特許5,324,840には、皮膚毒性および催奇性の低いレチノイド様活性を有する化合物群が記載されている。米国特許5,399,586には、腫瘍に患された哺乳動物を処置するための、RXRレチノイド受容体作動剤活性を有する化合物の使用が記載されている。米国特許5,455,265には、RXR受容体に対し作動剤様活性を示す化合物で哺乳動物を処置する方法が記載されている。公開されたPCT出願WO93/11755も、選択的RXR受容体作動剤である化合物の使用に関する。

本発明は、RAR α 受容体に特異的または選択的な化合物で腫瘍を処置する方法を提供する。

発明の概要

RAR β およびRAR γ 受容体サブタイプよりも優先的にRAR α 受容体サブ

タイプに選択的に、または好ましくは特異的に作用するレチノイド様化合物は、

レチノイドに関連する望ましい薬理活性を有し、腫瘍、例えば急性単球白血病、頸管癌、骨髄腫、卵巣癌並びに頭部および頸部癌の処置に特に適当であり、1種またはそれ以上の望ましくないレチノイド副作用(例えば、体重減少、粘膜皮膚毒性、皮膚刺激および催奇)をもたらさない、ということが、本発明によってわかった。

すなわち、本発明は、RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物を、そのような化合物による処置に応答する疾病および症状を処置するために使用すること、並びに特に、RAR α 特異的または選択的レチノイド化合物で、腫瘍、主として急性単球白血病、頸管癌、骨髄腫、卵巣癌、頭部および頸部癌を処置することに関する。本発明によると、RAR α 選択的化合物は、増殖性硝子体網膜症(PVR)および老人性黄斑変性(AMD)の処置に使用するのにも、特に有益である。

本発明の説明の目的のために、トランス活性化アッセイ(後述)において、ある化合物がRAR β およびRAR γ 受容体よりもRAR α 受容体を顕著な低濃度でトランス活性化した場合、その化合物をRAR α 特異的または選択的とみなす。トランス活性化測定の代わりに、3種のRAR受容体サブタイプ各々に対する化合物の結合性を測定することも適当である。結合アッセイ(後述)において得られる結合性データ(Kd値で表わす)も、RAR β およびRAR γ 受容体に優先してRAR α 受容体に特異的または選択的に作用する化合物の活性を示唆するものである。RAR α 受容体に対する結合のKd値が、RAR β およびRAR γ 受容体への親和性のKd値の約500分の1である化合物は、本発明の目的のためにRAR α 特異的または選択的であると見なす。

図面の簡単な説明

図1は、オールトランスレチノイン酸(ATRA)と本発明による2種のRAR α 選択的化合物とを用いて行ったRPM18226細胞培養アッセイの結果を示すグラフである。

図2は、本発明による2種のRAR α 選択的化合物と、RAR α 選択的でない2種の化合物とを用いて行ったAML193細胞培養アッセイの結果を示すグラ

フである。

図3は、本発明による3種のRAR α 選択的化合物と、オールトランスレチノイン酸(ATRA)とを用いて行ったAML193細胞培養アッセイの結果を示すグラフである。

図4は、種々の濃度の本発明による化合物2の存在下の細胞培養アッセイ(EDRアッセイ)における、卵巣腫瘍細胞の増殖を示すグラフである。

図5は、オールトランスレチノイン酸または化合物42の存在下の、培地中におけるRPE細胞増殖を示すグラフである。

図6は、本発明によるRAR α 選択的化合物を種々の用量で3日間投与した実験用ラット群の体重を示すグラフである。

図7は、4日間の期間(そのうち3日間は、本発明による化合物18を種々の用量でラットに投与した)の終了時における、実験用ラット群の体重を示す棒グラフである。

図8は、種々の用量の化合物42で処理したモルモットの15日間にわたる体重を示すグラフである。

発明の詳細な説明

一般的な態様

本発明において使用する化合物に関する定義

アルキルとは、直鎖アルキル、分枝鎖アルキルおよびシクロアルキルとして知られる全ての基を包含する。アルケニルとは、1個またはそれ以上の不飽和部分を有する直鎖アルケニル、分枝鎖アルケニルおよびシクロアルケニル基を包含する。同様に、アルキニルとは、1個またはそれ以上の三重結合を有する直鎖アルキニルおよび分枝鎖アルキニル基を包含する。

低級アルキルは、上記の広範なアルキル基のうち、直鎖低級アルキルの場合は炭素数1～6のものを意味し、低級の分枝鎖およびシクロアルキル基の場合は炭素数3～6のものを意味する。同様に、低級アルケニルは、直鎖低級アルケニルの場合は炭素数2～6のもの、分枝鎖およびシクロ低級アルケニル基の場合は炭素数3～6のものと定義する。低級アルキニルも同様に、直鎖低級アルキニルの

場合は炭素数2～6のもの、分枝鎖低級アルキニル基の場合は炭素数4～6のものと定義する。

本発明において「エステル」とは、有機化学における従来のエステルの定義に含まれるすべての化合物を包含する。エステルは、有機および無機エステルを包含する。本発明において使用する好ましい化合物の式中、Bが —COOH の場合、エステルとは、この基をアルコールまたはチオアルコール、好ましくは炭素数1～6の脂肪族アルコールで処理して得られる生成物を包含する。Bが $\text{—CH}_2\text{OH}$ である化合物からエステルを誘導する場合は、エステルとは、エステルを形成し得る有機酸（リン含有酸およびイオウ含有酸を包含する）から誘導する化合物、または式： $\text{—CH}_2\text{OCOR}_{11}$ [R_{11} は置換または不置換の脂肪族、芳香族、複素環または脂肪族芳香族基（好ましくは、脂肪族部分の炭素数1～6）である。]で示される化合物を包含する。

本発明において特記しない限り、好ましいエステルは、炭素数10もしくはそれ以下の飽和脂肪族アルコールもしくは酸、または炭素数5～10の環式もしくは飽和脂肪族環式アルコールもしくは酸から誘導したものである。特に好ましい脂肪族エステルは、低級アルキル酸またはアルコールから誘導したものである。フェニルまたは低級アルキルフェニルエステルも好ましい。

アミドとは、有機化学における従来のアミドの意義を有する。アミドには、不置換アミド並びに脂肪族および芳香族モノーおよびジ置換アミドが含まれる。本発明において特記しない限り、好ましいアミドは、炭素数10もしくはそれ以下の飽和脂肪族基、または炭素数5～10の環式もしくは飽和脂肪族一環式基から誘導するモノーおよびジ置換アミドである。特に好ましいアミドは、置換および不置換低級アルキルアミンから誘導したものである。置換および不置換フェニルまたは低級アルキルフェニルアミンから誘導したモノーおよびジ置換アミドも好ましい。不置換アミドも好ましい。

アセタールおよびケタールは、式： —CK [K は $(\text{—OR})_2$ で、Rは低級アルキルであるか、 K は $\text{—OR}_1\text{O—}$ であり、 R_1 は炭素数2～5の直鎖または分枝状低級アルキルである。]で示される基を有する。

薬学的に許容し得る塩は、そのような塩を形成し得る官能基(例えば酸官能基)を有する、本発明において使用するいずれの化合物に対しても形成し得る。薬学的に許容し得る塩は、親化合物の活性を保持しており、被投与体および環境に対して有害または不都合な作用を及ぼさない塩である。薬学的に許容し得る塩は、有機または無機塩基から誘導し得る。このような塩は、一価または多価イオンから生成し得る。特に好ましいものは、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムのような無機イオンである。有機塩は、例えばモノー、ジーおよびトリーアルキルアミンまたはエタノールアミンのようなアミンから得られ、特にアンモニウム塩である。カフェイン、トロメタミンなどの分子から塩を生成することもできる。酸付加塩を形成し得るほど十分に塩基性の窒素が存在する場合は、いずれの無機もしくは有機酸またはアルキル化剤(例えばヨウ化メチル)と酸付加塩を形成してもよい。塩酸、硫酸またはリン酸のような無機酸との塩が好ましい。多くの単純な有機酸、例えば一塩基性、二塩基性または三塩基性酸のいずれかを使用することもできる。

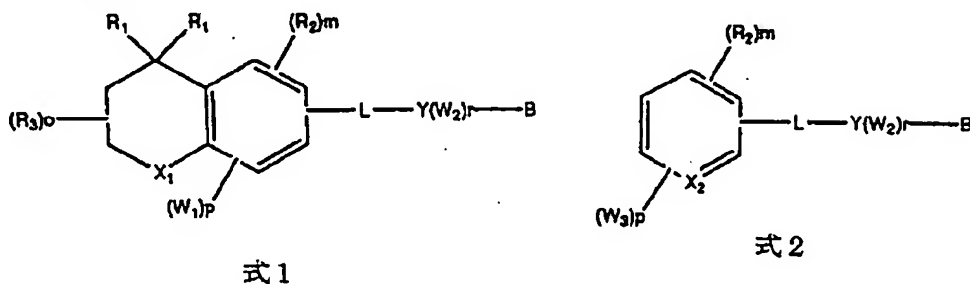
本発明において使用する化合物のいくつかは、トランスおよびシス(EおよびZ)異性体を有し得る。更に、本発明において使用する化合物は1個またはそれ以上のキラル中心を有し得、それ故、エナンチオマーおよびジアステレオマーの形態で存在し得る。本発明の範囲は、そのような個々の異性体、並びにシスおよびトランス異性体混合物、ジアステレオマー混合物、およびエナンチオマー(光学異性体)のラセミ混合物のいずれの使用をも包含することを意図する。

本発明の方法において使用するのに好ましい化合物の説明

本発明の処置方法において使用するレチノイド様化合物は、RAR α 受容体に特異的または選択的である。化合物がRAR α 受容体に特異的または選択的であることは、後述のトランス活性化アッセイにおいて確認し得る。このアッセイにおいて、RAR α 特異的または選択的化合物は、RAR α 受容体をRAR β またはRAR γ 受容体よりも顕著な低濃度でトランス活性化する。それら受容体サブタイプへの化合物の結合能を調べる結合アッセイにおいて、RAR β またはRAR γ 受容体よりもRAR α 受容体に少なくとも約500倍強力に結合する化合物

は、本発明の目的のために RAR α 特異的または選択的であるとみなす。また、その結合アッセイにおいて、RAR α に対する Kd 値が約 10^{-1} ないし 5×10^2 nM 範囲にあり、RAR β または RAR γ 受容体に対する Kd 値が 1000 nM を越える化合物を、RAR α 特異的または選択的とみなす。後者の値は、本発明の例示化合物の結合データ (Kd 値) を示す後記の表において、0.00 と表す。

本発明に従って使用するのに好ましい RAR α 選択的化合物の例は、式 1 および式 2 で示される：



[式中、X₁はOであるか、または [C(R₁)₂]_n (ここで、nは0～2の整数)

であり；

R₁はそれぞれ、Hまたは炭素数1～6のアルキルであり；

R₂はそれぞれ、水素または炭素数1～6の低級アルキルであり；

R₃は水素、炭素数1～6の低級アルキル、またはFであり；

mは0～5の整数であり；

oは0～4の整数であり；

pは0～2の整数であり；

rは0～2の整数であり；

X₂はNまたはCHであり；

Yはフェニルもしくはナフチル基であるか、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択するヘテロアリアルであり、該フェニル、ナフチルおよびヘテロアリアル基は場合により、1個または2個の

R₂置換基を有し；

W_1 はそれぞれ、F、Br、Cl、I、フルオロ置換 C_{1-6} アルキル、 NO_2 、およびOHから成る群から選択する置換基であり、

(i) 化合物が式1で示され、ZがOである場合は、pとrの合計が少なくとも1であり、 W_1 はテトラヒドロナフタレン環の3位に存在するフルオロ基ではなく、

(ii) 化合物が式1で示され、rが0で、pが1であり、 W_1 がOHである場合は、このOH基は基Lに対し α 位に存在し；

W_2 はそれぞれ、F、Br、Cl、I、フルオロ置換 C_{1-6} アルキル、 NO_2 、およびOHから成る群から選択する置換基であり；

W_3 はそれぞれ、F、Br、Cl、I、 C_{1-6} アルキル、フルオロ置換 C_{1-6} アルキル、 NO_2 、およびOHから成る群から選択する置換基であり、化合物が式2で示され、 X_2 がCHで、rが0である場合は、pは0でなく、基 W_3 の少なくとも1個はアルキルではなく；

Lは $-(C=Z)-NH-$ 、または $-NH-(C=Z)-$ であり；

ZはOまたはSであり；

Bは $COOH$ もしくは薬学的に許容し得るその塩、 $COOR_8$ 、 $CONR_9R_{10}$ 、 $-CH_2OH$ 、 CH_2OR_{11} 、 CH_2OCOR_{11} 、 CHO 、 $CH(OR_{12})_2$ 、 $CHOR_{13}O$ 、 $-COR_7$ 、 $CR_7(OR_{12})_2$ 、 $CR_7OR_{13}O$ である（ここで、 R_7 は炭素数1～5のアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基であり、 R_8 は炭素数1～10のアルキル、トリメチルシリルアルキル（アルキル基の炭素数1～10）、炭素数5～10のシクロアルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、 R_9 および R_{10} はそれぞれ水素、炭素数1～10のアルキル、炭素数5～10のシクロアルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、 R_{11} は低級アルキル、フェニルまたは低級アルキルフェニルであり、 R_{12} は低級アルキルであり、 R_{13} は炭素数2～5の2価アルキル基である）。]。

式1の基 X_1 に関しては、本発明の方法において、 X_1 が $[C(R_1)_2]_n$ で、nが1である化合物（テトラヒドロナフタレン誘導体）および X_1 がOである化合物

（クロマン誘導体）が好ましい。式2の基 X_2 に関しては、 X_2 がCHである化合

物も、 X_2 がNである化合物も、同様に好ましい。 X_2 がCHである場合、ベンゼン環が基L（1位）と基 W_3 および／または R_2 （3および5位）とで1,3,5置換されていることが好ましい。 X_2 がNである場合は、ピリジン環が基L（4位）と基 W^3 および／または R^2 （2および6位）とで2,4,6置換されていることが好ましい。

式1の基 R_1 は、好ましくはHまたは CH_3 である。式1基 R_3 は、好ましくはHである。好ましい本発明化合物の基Bは、 $COOH$ もしくは薬学的に許容し得るその塩、 $COOR_8$ 、または $CONR_9R_{10}$ (R_8 、 R_9 および R_{10} は前記と同意義)である。

式1の基 W_1 および W_2 について述べると、これらの基は通例、電子求引基で、本発明化合物中において、縮合環系の芳香族部分に存在するか、またはアリールもしくはヘテロアリール基Yの置換基として存在する。好ましくは、基 W_2 が基Yに存在し、基 W_1 も縮合環系の芳香族部分に存在する。基ZがSである場合（チオアミド）、基 W_1 または W_2 は式1で示される本発明化合物中に必ずしも存在する必要はないが、少なくとも1個の基 W_1 または W_2 が存在することが好ましい。式1および式2の化合物のアリールまたはヘテロアリール部分Yにおいては、基 W_2 は基Bに隣接する位置に存在することが好ましい；好ましくは、基Bがフェニル環上で「アミド」部分に対してパラ位に存在し、すなわち基 W_2 は好ましくはアミド部分に対してメタ位に存在する。基 W_1 が式1の化合物の縮合環系の芳香族部分に存在する場合は、好ましくはクロマン核の8位に存在し、基 $Z = C - NH -$ が6位に存在する。式1のテトラヒドロナフタレン化合物においては、基 $Z = C - NH -$ が2位に、基 W_1 が4位に存在することが好ましい。しかし、式1の化合物の基 W_1 がOHである場合は、このOHは、テトラヒドロナフタレン環の3位に存在することが好ましい。

好ましい基 W_1 および W_2 はF、 NO_2 、Br、I、 CF_3 、Cl、 N_3 、およびOHである。基Y上に1個または2個のフルオロ置換基(W_2)が存在することが特に好ましい。基Yがフェニルの場合、フルオロ置換基は好ましくは基B（好ましくは $COOH$ または $COOR_8$ ）に対してオルトおよびオルト'位に存在す

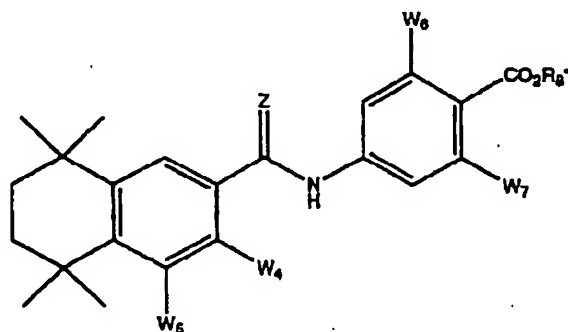
る。

式2の基 W_3 も通例、電子求引基またはアルキル基、特に好ましくはF、 NO_2 、Br、I、 CF_3 、 N_3 およびOHである。また、フェニルまたはピリジル環において、 W_3 （式2中、置換基「 $(W_3)_p$ 」として示される）はアルキル基、好ましくは分枝鎖アルキル（例えばt-ブチル）であり、pは好ましくは2である。

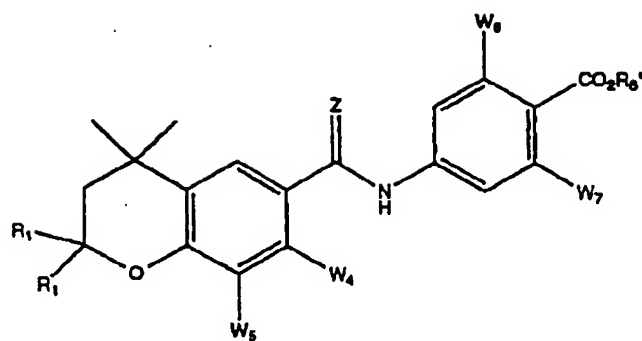
式1および式2中のYに関しては、Yがフェニル、ピリジル、2-チアゾリル、チエニルまたはフリル、とりわけYがフェニルの化合物を本発明の方法において使用することが好ましい。Y（フェニル）およびY（ピリジル）基上の置換に関しては、基Lおよび基Bによって、フェニル基が1,4（パラ）置換されている化合物、およびピリジン環が2,5置換されている化合物が好ましい。（「ピリジン」命名法の2,5位置換は、「ニコチン酸」命名法の6位置換に対応する。）好ましい本発明化合物においては、基Y上に置換基 R_1 （H以外）が存在しない。

式1および式2の基Lは、好ましくは $-(C=Z)-NH-$ で、Zは好ましくはOである。換言すれば、本発明によると、基Yに $-NH-$ 部分が結合したアミドまたはカルバモイル化合物が好ましい。

本発明の処置方法に使用する、現在最も好ましい化合物を、式3および4に関して表1に示し、式5に関して表2に示す。



式3



式4

式5

表1

化合物番号	式	R ₁ '	W ₄	W ₅	Z	W ₆	W ₇	R ₈ '
1	3	--	H	H	O	F	H	Et
2	3	--	H	H	O	F	H	H
3	3	--	H	Br	O	F	H	Et
4	3	--	H	Br	O	F	H	H
5	3	--	OH	H	O	F	H	Et
6	3	--	OH	H	O	F	H	H
7	4	H	H	Br	O	F	H	Et
8	4	H	H	Br	O	F	H	H
9	4	CH ₃	H	Br	O	F	H	Et
10	4	CH ₃	H	Br	O	F	H	H
11	4	CH ₃	H	CF ₃	O	F	H	Et
12	4	CH ₃	H	CF ₃	O	F	H	H
13	4	CH ₃	H	N ₃	O	F	H	Et
14	4	CH ₃	H	N ₃	O	F	H	H
15	4	CH ₃	H	CF ₃	O	F	F	CH ₃
16	4	CH ₃	H	CF ₃	O	F	F	H
17	4	CH ₃	H	I	O	F	H	Et

18	4	CH ₃	H	I	O	F	H	H
19	4	CH ₃	H	CH ₃	O	F	H	Et
20	4	CH ₃	H	CH ₃	O	F	H	H
21	3	--	H	H	S	H	H	Et
22	3	--	H	H	S	H	H	H
23	3	--	H	H	S	F	H	Et
24	3	--	H	H	S	F	H	H
25	3	--	H	Br	O	NO ₂	H	CH ₃
26	3	--	H	Br	O	NO ₂	H	H
27	4	CH ₃	H	H	O	F	H	Et
28	4	CH ₃	H	H	O	F	H	H
29	3	--	OH	Br	O	F	H	Et
30	3	--	OH	Br	O	F	H	H
31	3	--	OH	Br	O	F	F	Me
32	3	--	OH	Br	O	F	F	H
33	3	--	H	H	O	F	F	Me
34	3	--	H	H	O	F	F	H

表2

化合物 #	X ₂	N ₂	W ₂	W ₁₀	R ₂
41	N	H	F	H	Et
42	N	H	F	H	H
43	N	H	H	H	Et
44	N	H	H	H	H
45	CH	H	F	H	Et
46	CH	H	F	H	H
47	CH	OH	F	H	Et
48	CH	OH	F	H	H
49	N	H	F	F	Me
50	N	H	F	F	H
51	CH	H	F	F	Me
52	CH	H	F	F	H
53	N	H	NO ₂	H	Me
54	N	H	NO ₂	H	H

本発明の方法において使用するRAR α 特異的または選択的化合物は、症状、器官特異的処置の必要性、投与量などを考慮して、全身的に、または局所的に投与し得る。

皮膚病の処置においては、通例、薬剤を局所的に投与することが好ましいが、重篤な嚢胞性アクネまたは乾癬の処置のような場合には、経口投与を行ってもよい。局所投与用の通常の剤形、例えば溶液、懸濁液、ゲル、軟膏などのいずれを使用してもよい。このような局所投与用製剤の調製は、薬剤の分野における文献、例えば、Remington's Pharmaceutical Science、第17版(Mack Publishing Company、イーストン、ペンシルベニア)に詳細に説明されている。本発明の化合物を局所投与するには、粉末またはスプレー(とりわけエアロゾル形のもの)として投与することもできる。本発明の薬剤を全身的に投与する場合には、経口投与に適した、散剤、丸薬、錠剤など、またはシロップ剤もしくはエリクシル剤の形態に調製することができる。静脈内または腹腔内投与を行うには、化合物を、注射によって投与し得る溶液または懸濁液に調製し得る。坐剤の形、または皮下徐放性製剤もしくは筋肉内注射剤の形に調製することが有用である場合もある。

皮膚乾燥を処置し；遮光し；他の手段により皮膚病を処置し；感染を防止し、刺激や炎症を緩和する、などの副次的な目的で、前記のような局所投与用製剤に他の薬物を加えることができる。

本発明の化合物1種またはそれ以上の処置有効量を投与することによって、レチノイン酸様化合物によって処置できることがわかっている皮膚病または他の症状を処置することができる。処置濃度は、特定の症状を軽減するか、または病状の進行を遅延させる濃度であり得る。場合によっては、本発明の化合物は、特定の症状の発現を防止するために予防的に使用し得る可能性もある。

有効な治療または予防濃度は症状によって様々であり、処置しようとする症状の重さ、および処置に対する患者の感受性によっても異なり得る。従って、一つの濃度が常に有効なのではなく、処置する疾病に応じて濃度を変化することが必

要であり得る。そのような濃度は、ルーチン試験によって決定し得る。例えばア

クネまたは同様の皮膚病の処置においては、0.01～1.0mg/mlの濃度の製剤が適用に有効であると考えられる。全身的に投与する場合は、0.01～5mg/kg体重/日の量が、多くの場合有効であり得る。

腫瘍を処置する場合は、処置用量は約0.5～5mg/kg体重/日と考えられる。また、悪性腫瘍の処置においてしばしば行われるように、患者への初期用量を1mg/kg体重/日とし、その後、許容最高用量に達するまで用量を増すこともできる。

RAR α 受容体選択的生物学的活性のアッセイ、並びに副作用および毒性の低下におけるその意義

本特許出願において前記のように、哺乳動物(および他の生物)には二つの主要なタイプのレチノイン酸受容体(RARおよびRXR)がある。各タイプにはサブタイプ(RAR α 、RAR β 、RAR γ 、RXR α 、RXR β およびRXR γ)があり、その分布は哺乳動物の組織および器官によって一様ではない。哺乳動物の組織または器官によりサブタイプの分布が異なる故に、一つのレチノイド受容体ファミリーの中で、一つまたは二つのレチノイド受容体サブタイプにのみ選択的に結合するということが、有益な薬理的性質をもたらし得る。上記理由の故に、レチノイド受容体のいずれかまたは全ての結合、並びにある受容体ファミリーにおける特異的もしくは選択的結合、または受容体サブタイプのいずれかにおける選択的もしくは特異的活性は、いずれも望ましい薬理的性質であると考えられる。

上記従来知見に照らして、RAR α 、RAR β 、RAR γ 、RXR α 、RXR β およびRXR γ 受容体サブタイプにおける化合物の作動剤様活性を試験するためのアッセイ方法が開発されている。例えば、キメラ受容体トランス活性化アッセイは、RAR α 、RAR β 、RAR γ およびRXR α 受容体サブタイプにおける作動剤様活性を試験するもので、Feigner P. L. およびHolm M. (1989)Focus、11 2の研究に基づくものであるが、これは米国特許5455265に詳細に記載されている。該特許明細書を引用により本発明の一部とする。

ホロ受容体トランス活性化アッセイおよびリガンド結合アッセイは、それぞれ

複数のレチノイド受容体サブタイプへの化合物の結合能を調べるものであるが、1993年6月24日公開のPCT出願WO93/11755(特に第30～33頁および第37～41頁)に記載されている。該明細書も引用により本発明の一部とする。リガンド結合アッセイの説明は、次にも行う。

結合アッセイ

結合アッセイは全て、同じ様式で行った。6タイプの受容体はいずれも、Baculovirusにおいて発現した発現受容体タイプ(RAR α 、 β 、 Γ およびRXR α 、 β 、 Γ)から誘導した。いずれの化合物も、原液を10mMエタノール溶液として調製し、DMSO:エタノール(1:1)で連続希釈した。アッセイ緩衝液は、6受容体アッセイのいずれにおいても、次の成分から成っていた: 8%グリセロール、120mM KCl、8mM トリス、5mM CHAPS、4mM DTTおよび0.24mM PMSF、pH7.4@室温。

受容体結合アッセイは全て、同一方法で行った。最終アッセイ体積は250 μ lで、試験する受容体に応じた抽出物タンパク質10～40 μ gと共に、5nM [3 H]オールトランスレチノイン酸または10nM [3 H] 9-シス-レチノイン酸および種々の濃度の競合リガンド(濃度範囲0～10 $^{-5}$ M)を含有していた。アッセイは、96ウェルミニチューブ系用に構成した。平衡に達するまで4℃でインキュベートした。適当な非ラベルレチノイン酸異性体1000nMの存在下の結合として、非特異的結合を定義した。インキュベート時間終了後、適当な洗浄緩衝液中の6.25%ヒドロキシアパタイト50 μ lを加えた。この洗浄緩衝液は、100mM KCl、10mM トリスおよび5mM CHAPS(RXR α 、 β 、 Γ)または0.5%トリトンX-100(RAR α 、 β 、 Γ)から成っていた。混合物を攪拌し、4℃で10分間インキュベートし、遠心し、上清を除去した。適当な洗浄緩衝液で、ヒドロキシアパタイトを更に3回洗った。受容体-リガンド複合体は、ヒドロキシアパタイトに吸着された。ヒドロキシアパタイトペレットの液体シンチレーションカウンティングによって、受容体-リガンド複合体量を測定した。

非特異的結合を補正後、IC₅₀値を求めた。IC₅₀値は、特異的結合を50%低下するのに必要な競合リガンドの濃度と定義する。データのログロジットプロ

ットのグラフから IC_{50} 値を求めた。Cheng-Prusoffの式を、 IC_{50} 値、ラベルリガンド濃度およびラベルリガンドの K_d に適用することによって、 K_d 値を求めた。

リガンド結合アッセイの結果を K_d 値で表す。(Chengら、Biochemical Pharmacology、第22巻、第3099～3108頁参照。これを特に引用により本発明の一部とする。)

本発明の例示化合物によるリガンド結合アッセイの結果を表3に示す。

表3

リガンド結合アッセイ

化合物 #	Kd(nM)					
	RAR α	RAR β	RAR Γ	RXR α	RXR β	RXR Γ
2	1.90	480.0	0.00	0.00	0.00	0.00
4	1.3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	3.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	24.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
12	14.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
14	52.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	51.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
18	16.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	57.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
22	15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
24	7.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
26	245.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
28	162.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
30	<3.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
32	2.30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
34	9.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
42	14.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
44	19.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
46	26.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
48	77.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
50	62.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
52	87.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
54	94.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
TTNPB ¹	72		5	36		

0.00は、1000nM(ナノモル)よりも高い値を意味する。

¹ TTNPBは、よく知られた従来のレチノイド(4-(E)-2-(5,6,7,8-
-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)プロペン
-1-イル)安息香酸であり、これはRAR α 選択的でない。

上記データから明かなように、本発明にしたがって使用する化合物は、RAR α 受容体に特異的または選択的に結合する。本発明により、そのような化合物はその独特の選択性の故に、有益なレチノイド様作用を有すると共に、ある種の

副作用および毒性を低下することがわかった。とりわけ、ある種のインビトロ細胞培養アッセイを以下説明するが、それにおいて、RAR α 特異的または選択的化合物が癌細胞増殖を顕著に抑制することが示される。

癌細胞系アッセイ

材料と方法

ホルモン

オールトランス-レチノイン酸 (t-RA) (Sigma Chemicals Co. (ミズーリ州セントルイス) 製) は -70℃ で保存した。それを各実験に先立って 100% エタノール中に 1 mM の濃度で溶解し、使用直前に培地で希釈した。いずれの実験も照明を抑えて行なった。実験プレートと同じ濃度のエタノールを用いて対照をアッセイした。この濃度はどちらのアッセイにも影響を与えなかった。

細胞と細胞培養

細胞系 RPMI 8226、ME-180 および AML-193 はいずれもアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション (ATCC, メリーランド州ロックビル) から入手した。RPMI 8226 は多発性骨髄腫患者の末梢血から得られたヒト造血細胞系である。この細胞は他のヒトリンパ球細胞系のリンパ芽球様細胞と似ており、免疫グロブリンの α 型軽鎖を分泌する。RPMI-8226 細胞は、10% ウシ胎児血清、グルタミンおよび抗生物質を添加した RPMI 培地 (Gibco 製) 中で増殖する。この細胞は、空气中 5% CO₂ の加湿雰囲気下に 37℃ で増殖する懸濁培養物として維持した。週に 2 回、この細胞を $1 \times 10^5 / \text{ml}$ の濃度に希釈した。

ME-180 は頸管に由来するヒト類表皮癌細胞系である。この腫瘍は侵襲性の高い扁平上皮癌で、不規則な細胞クラスターを持ち、あまり角質化しない。ME-180 細胞は、10% ウシ胎児血清、グルタミンおよび抗生物質を添加したマッコイ (McCoy) 5a 培地 (Gibco 製) 中で増殖・維持した。この細胞は、空气中 5% CO₂ の加湿雰囲気下に 37℃ で増殖する単層培養物として維持した。週に 2 回、この細胞を $1 \times 10^5 / \text{ml}$ の濃度に希釈した。

AML-193 は M5 急性単球白血病に分類される芽球から樹立された。この

細胞系を樹立するには増殖因子である顆粒球コロニー刺激因子 (GM-CSF) が必要だった。また化学的に特定された培地におけるその継続的増殖にも増殖因子類が必要である。AML-193細胞は、10%ウシ胎児血清、グルタミンおよび抗生物質と5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ インスリン (Sigma Chemical Co. 製) および2 ng/ml rh GM-CSF (R and D Systems 製) を添加したアイスコーフ (Iscove) 改良ダルベッコ培地で増殖・維持した。週に2回、この細胞を $3 \times 10^5/\text{ml}$ の濃度に希釈した。

³H-チミジンの取り込み

放射能標識チミジンの取り込みの測定に使用した方法は、Shrivastavらが記述した方法を改良したものである。RPMI-8226細胞を、96ウェル丸底マイクロタイタープレート (Costar 製) に1000細胞/ウェルの密度でプレーティングした。適当なウェルに、150 μl /ウェルの最終体積で所定の最終濃度になるようレチノイド被検化合物を加えた。そのプレートを空气中5%CO₂の加湿雰囲気下に37℃で96時間インキュベートした。次に、培地25 μl 中の[5-³H]-チミジン (英国Amersham 製, 比活性43 Ci/mmol) 1 μCi を各ウェルに加え、細胞をさらに6時間インキュベートした。さらにその培養物を後述のように処理した。

トリプシン処理によって収集したME-180細胞を96ウェル平底マイクロタイタープレート (Costar 製) に2000細胞/ウェルの密度でプレーティングした。その培養物の処理は、次に挙げる点以外は、RPMI 8226について上述したのと同様に行なった。チミジンと共にインキュベートした後、上清を注意深く除去し、リン酸緩衝食塩水中の0.5 mMチミジン溶液で細胞を洗浄した。ME180細胞を50 μl の2.5%トリプシンで短時間処理することにより、細胞をプレートから剥がした。

AML-193細胞は、96ウェル丸底マイクロタイタープレート (Costar 製) に1000細胞/ウェルの密度でプレーティングした。適当なウェルに、150

μl /ウェルの最終体積で所定の最終濃度になるようレチノイド被検化合物を加えた。そのプレートを空气中5%CO₂の加湿雰囲気下に、37℃で96時間イ

ンキュベートした。次に、培地25 μ l中の[5-³H]-チミジン(英国Amersham製, 比活性43Ci/mmol) 1 μ Ciを各ウェルに加え、その細胞をさらに6時間インキュベートした。

次に、細胞系を次のように処理した: SKATRONマルチウェル細胞収集器 (Skatron Instruments (ヴァージニア州スターリング) 製) を用いて、細胞DNAを10%トリクロロ酢酸でガラス繊維フィルターマット上に沈澱させた。DNA中に取り込まれた放射能を、細胞増殖の直接的指標として、液体シンチレーション計数によって測定した。数値は、3ウェルずつ測定した取り込まれたチミジンの1分間あたりの平均崩壊数 \pm SEMを表わす。

添付の図1のグラフは、前記RPMI 8226細胞(悪性骨髄腫)培養アッセイにおいて、化合物4および12(本発明に従って使用する化合物2例)が、比較化合物であるオールトランスレチノイン酸(ATRA)と実質的に同程度に、悪性細胞の増殖を抑制したことを示す。図1のグラフはまた、オールトランスレチノイン酸(ATRA)が低濃度範囲(10^{-12} ないし約 10^{-9})では前記細胞の増殖を実際には促進するのに対し、本発明のRAR α 選択的化合物4および12は増殖を促進せず、むしろ上記低濃度で悪性細胞増殖を抑制することを示している。

図2のグラフは、前記AML 193(急性単球白血病)細胞培養アッセイにおいて、本発明による化合物22および42が、この悪性細胞の増殖を抑制したことを示す。このグラフにデータを示す他の2化合物は、AGN 193090およびAGN 193459と称される。(AGN番号は、本発明の法人譲受人が独自に使用する番号である。)化合物AGN 193090およびAGN 193459は、RAR α 選択的ではない。これら化合物はそれぞれ、4-[(8-シアノー-5,6-ジヒドロ-5,5-ジメチルナフター-2-イル)エチニル]安息香酸、および4-[5,6-ジヒドロ-5,5-ジメチルナフター-7(6H)-8-(1-2,2-ジメチルプロピリデン)ナフター-2-イル)エチニル]安息香酸であり、それらのRAR α 、AGN β およびRAR γ 受容体に対するK_d値は、それぞれ、109、

34、77および6、2、7である。図2のグラフは、RAR α 選択的または特異的化合物は低濃度で悪性細胞増殖を抑制するが、汎作動剤AGN 193090

およびAGN193459化合物は、そのような低濃度では細胞増殖を抑制するよりもむしろ促進することを示している。

図3も、AML-193細胞培養アッセイの結果を示すグラフで、本発明による化合物4、12および18とオールトランスレチノイン酸(ATRA)を試験した結果を示すものである。このデータによると、RAR α 選択的化合物は低濃度で細胞増殖を抑制するが、そのような低濃度でATRAは細胞増殖を実際上促進する。

他系統のアッセイにおいて、患者の固形腫瘍から得た細胞に対するレチノイド化合物の効果を試験する。このEDRアッセイを以下説明する：

手術から24時間以内に、新たに切除した固形腫瘍生検標本を入手した。腫瘍の一部をパラフィン包埋、並びに標本生存度および組織診断の組織病理学的確認のために保存した後、標本をアッセイ用に加工した。この残部の標本を滅菌ハサミで小片に切断した。次いで、組織小片に、CO₂インキュベーターで攪拌しながらコラゲナーゼおよびDNAアーゼを2時間作用させることによって、結合組織間質から腫瘍細胞を外した。得られた細胞懸濁液を洗い、サイトスピンブレーションから細胞数を測定した。腫瘍細胞を、15%FCS、グルタミンおよび抗生物質を補足したRPMI1640中の0.3%アガロースに、40000細胞/mlの量で再懸濁させ、その0.5mlを、24ウェルプレートの各ウェルの、0.5%アガロース0.5ml層上にプレーティングした。この培養条件では細胞付着が防止されるので、癌化細胞のみが増殖する。更に、細胞は立体球塊状に増殖し、そのインビボ形態を再現する。

輸送および加工の影響を受けた標本が増殖環境中で確実に再平衡化するように、プレーティングから24時間経てから、レチノイド薬物を加えた。薬物と、細胞採集48時間前に(増殖細胞の十分な標識を確実にするため)加えた³H-チミジン(5 μ Ci/ml)との存在下、細胞を4日間培養した。アガロース-細胞懸濁液を90℃で液化した後、ガラス繊維フィルター上に細胞を採集し、それを、

Beckman 6500液体シンチレーションカウンターを用いてシンチレーション液5ml中で計数に付した。

結果を、未処置対照細胞増殖に対する割合として示す。処置群は2または3組、対照は4組行った。

図4のグラフは、4患者から得た卵巣腫瘍に対する化合物2の作用を示すもので、この化合物は腫瘍細胞増殖を濃度に相関して抑制することがわかる。

当業者は理解するであろうが、RAR α 選択的化合物が上記アッセイにおいて悪性細胞の増殖を顕著に抑制することは、そのような化合物を、腫瘍を持つ哺乳動物(ヒトを包含する)に、腫瘍(特に、急性単球白血病、頸管癌、骨髄腫、卵巣癌並びに頭部および頸部癌)の処置のために投与して有益な作用をもたらし得ることを示唆するものである。

本発明によると、RAR α 選択的化合物によって、網膜色素上皮細胞の増殖が抑制されることもわかった。従来、網膜剥離後に網膜色素上皮(RPE)が逆分化し、増殖し、網膜下空間に移動するということがわかっている(Campochiaroら、Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci. 32:65-72(1991))。従って、そのような過程は、網膜再付着の達成に悪影響を及ぼす。オールトランスレチノイン酸(ATRA)のようなRAR作動剤は、初代ヒトRPE培養の増殖速度に対し、抗増殖作用を示し(Campochiaroら、前掲書)、ヒトの研究において網膜再付着手術後の網膜剥離発生率を低下することが示されている(Fekratら、Ophthalmology 102:412-418(1994))。

図5のグラフは、下記アッセイ法において、オールトランスレチノイン酸(ATRA)および化合物42が、RPE増殖に対し濃度相関性の抑制作用を有することを示している。

初代RPE培養の分析

前記のように、眼からのヒト網膜色素上皮(RPE)の初代培養を行った(Campochiaroら、Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci. 32:65-72(1991))。24ウェルマルチウェルプレート(16mmウェル)中の、10%ウシ胎児血清(FBS)含有ダルベッコ改良イーグル培地(DMEM Gibco)に、 5×10^4

細胞をプレーティングした。細胞を、エタノールのみ(対照)、エタノール中のATRA($10^{-10} \sim 10^{-6}$ M)、およびエタノール中の化合物42($10^{-10} \sim$

10⁻⁶ M)で処理した。これらの化合物を適当な濃度で含有する新鮮な培地を2日毎に細胞に供給し、全部で6日間の処理を行った。トリプシン処理によってプレートから細胞を採り、電氣的細胞計数器で細胞数を数えた。図5からわかるように、初代RPE細胞をATRAおよび化合物42のいずれで処理した場合も、RPE細胞増殖の化合物用量相関性抑制が見られた。

局所皮膚刺激アッセイにおいて、本発明のRAR α 選択的化合物18を用いて、本発明によるRAR α 選択的レチノイド化合物を無毛の実験用マウスに局所投与した場合の効果をも評価した。とりわけ、皮膚の薄片化(flaking)および剥離(abrasions)の毎日の主観的評価による半定量的尺度に基づいて、皮膚刺激を評価した。一つの数値である局所刺激評点は、実験期間中に動物に誘発された皮膚刺激を総合するものである。局所刺激評点は下記のように計算される。局所刺激評点は、複合薄片化評点および複合剥離評点の代数的合計である。薄片化および剥離に関する複合評点は、それぞれ0～9および0～8であり、最大重度(maximum severity)、開始時間、および観察される薄片化および剥離の平均重度を考慮に入れる。

薄片化の重度は、5点尺度で評点付けし、剥離の重度は、4点尺度で評点付けし、評点が高いほど重度が高いことを示す。複合評点の最大重度成分は、観察中に動物に与えられた日々の重度評点の最も高いものである。

複合評点の開始時間成分に関しては、0～4の評点が下記のように与えられる。

重度2またはそれ以上の薄片化

<u>または剥離の出現時間(日数)</u>	<u>開始時間評点</u>
8	0
6～7	1
5	2
3～4	3
1～2	4

複合評点の平均重度成分は、毎日の薄片化または剥離評点の合計を観察日数で

割ったものである。薬剤化合物が初回処置時には効力を生じる場合が無かったの
で、処置の第一日目は数えない。

複合の薄片化および剥離評点を計算するために、平均重度および開始時間評点
を合計し、2で割る。この結果を最大重度評点に加える。次に、複合薄片化およ
び剥離評点を合計して、総合局所刺激評点を得る。各動物が局所刺激評点を与え
られ、その値を、動物群の個々の評点の平均±SDとして表す。値は、最も近い
整数で表す。

雌無毛マウス[Cr1:SKH1-hrBR](8~12週齢、n=4)を、ナノモル/2
5gで表す用量(表4に示す)の化合物18によって、5日連続して局所的に処
置した。4ml/kg(〜0.1ml)の全容量で、背側の皮膚に処置を施す。最後の処
置以後3日間(3日目を含む)(すなわち8日目まで)、マウスを毎日観察し、薄片
化および剥離に関して評点を付けた。

表4

無毛マウスにおける8日間局所アッセイ

化合物18					
用量	死亡数	体重%増	薄片化	剥離	複合
	(4匹中)	(または減)	評点	評点	評点
100	0	8±7	0	1	1±1
1000	0	4±1	1	1	2±0
TTNPB					
0.9	0	5±2	5	3	8±2
2.7	0	(4±3)	6	3	9±2
9	0	(11±3)	7	5	11±2

これらのデータからわかるように、RAR α 選択的化合物は、試験モデルにお
いて、1000ナノモル/25gまでの用量で、皮膚刺激も体重減少も実質的に
起こさない。比較のために、RAR α 選択的でない、よく知られた従来のレチノ

イド化合物4-(E)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラ
メチルナフタレン-2-イル)プロペン-1-イル)安息香酸(TTNPB)は、上

記試験において表4に示すような、はるかに重度の皮膚刺激を起こすことに注目すべきである。

哺乳動物にRAR α 選択的レチノイド化合物を投与することによる、もう一つの重要な利点は、RAR α 選択的化合物は多くの他のレチノイドと比較して催奇性が顕著に低いということである。これは、軟骨形成抑制バイオアッセイによって示される。このアッセイは、次のようにして行う：

バイオアッセイとして軟骨形成分化を抑制する種々の濃度の試験薬物活性を比較するために、肢芽間充織細胞の高密度「スポット」培養物を使用する。妊娠第12日のマウス胚(5.4 \pm 2原節)の前肢芽を、トリプシン-EDTA溶液中で解離し、得られた単細胞懸濁液を、プラスチック培養皿上に20 μ lスポット(20000細胞/スポット)としてプレーティングする。初期プレーティングの24時間後に、培地(イーグルのMEM+10%ウシ胎児血清、GIBCO)にレチノイドを0.3ng/mlないし3 μ g/ml(1nMないし10 μ M)の濃度範囲で加える。対照培養物には、賦形剤(エタノール、濃度 \leq 1容量%)のみを加える。もう一つの培養群においては、正の対照としてレチノイン酸を使用する。

プレーティングから96時間後に培養を停止し、培地を除去し、0.5%セチルピリジニウムクロリドを含有する10%ホルマリン中に、細胞を1時間固定する。培養物を酢酸で濯ぎ、pH1.0の0.5%アルシアンブルー溶液中で1時間染色し、3%酢酸中で分化させ、エタノール中で脱水し、検鏡によって軟骨形成を評価する。対照培養物と比較して、染色培養物中に軟骨節が存在しないか、またはその数が少ないことを、軟骨形成抑制の指標とする。1種の処理につき4つの同型培養に関して、全スポット中の染色された軟骨節数、平均節数、および標準偏差を求める。対照に対して軟骨形成を50%抑制する濃度中央値(IC₅₀)の、用量応答データの対数曲線から求める。IC₅₀を、ng/ml単位で表す。このアッセイにおいて、IC₅₀値が大きいくほど、催奇性が小さいことを意味する。本発明による化合物10、18および42、並びに比較のためのオールトランスレチノ

イン酸(ATRA)および4-(E)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)-プロペン-1-イル)安息香酸(TT

N P B)を用いて行ったアッセイ結果を、表5に示す。

表5

化合物	I C ₅₀ (ng/ml)
10	250
18	220
42	65
A T R A	55
T T N P B	0.01

このように、本発明に従って使用する化合物の催奇性は、オールトランスレチノイン酸よりも低く、従来の化合物T T N P Bよりも顕著に(10⁴オーダー分)低いことがわかる。

薬物毒性のもう一つの試験は、レチノイド化合物投与による実験動物の体重減少または増加である。比較的低い用量で顕著な体重減少が見られた場合は、レチノイドの毒性副作用が大きいということである。一実験においては、種々の濃度(コーン油中)の試験レチノイドで、ラット5匹の群を3日間処理した。最終投与の24時間後にラットを安楽死させた。図6のグラフには、化合物42を10、30および90 $\mu\text{mol/kg/日}$ の用量で毎日投与した各群のラットの平均体重と、レチノイドを投与しなかった対照ラット群の平均体重とを示す。R A R α 選択的化合物42は、非常に高い用量(90 $\mu\text{mol/kg/日}$)で投与しない限り、対照と比較して実質的に体重減少をもたらさないことがわかる。図7のグラフは、同様の試験において化合物18を種々の用量で投与した場合の、4日目(レチノイド最終投与から24時間後)のラット体重を示す。用量ゼロは対照である。このR A R α 選択的レチノイドは、90 $\mu\text{mol/kg/日}$ の高用量でも、実質的な体重減少を引き起こさないことがわかる。R A R 受容体の3サブタイプすべてに結合するT T N P B(表3参照)は、同様の試験において非常に顕著な体重減少を起こす

ことに注目すべきである。この試験において、化合物42を投与したラットに、顕著な粘膜皮膚毒性は見られなかった。

もう一つの実験においては、3週齢の雄Hartleyモルモットに、20% DMSO/80ポリエチレングリコール(賦形剤)または化合物42(賦形剤中の濃度4.4、13.3または40mg/ml)を含有する浸透ポンプを、腹腔内移植した。初期体重と、既知のポンプ流速とから、化合物42の用量はおおよそ0、2、6および18mg/kg/日と算出される。移植後14日間、少なくとも隔日に、体重および臨床的所見を記録した。14日後にモルモットを安楽死させ、ポンプに異常がないか調べた。図8のグラフは、15日間にわたって実験した動物の体重を示す。グラフからわかるように、RAR α 選択的レチノイド化合物(化合物42)は、低および中用量では、対照動物と比較して、体重増加抑制を起こさなかったか、または統計学的に有意な体重増加抑制を起こさなかった。化合物42を高用量(18mg/kg/日)で投与した場合にのみ、有意な体重増加抑制が見られた。しかし、この実験において、化合物42はいずれの用量でも粘膜皮膚毒性の兆候を起こさなかったことに、注目すべきである。このように、本発明によってRAR α 選択的化合物で処置した動物において見られる粘膜皮膚毒性が顕著に低いということは、非常に有益である。なぜなら、粘膜皮膚毒性が、ヒト患者において主要な最も不快なレチノイド副作用または毒性であるからである。

本発明のRAR α 選択的化合物の好ましい例の合成方法

本発明の処置方法において使用するのに好ましい化合物の構造を、前記のように式1および式2に示した。このような化合物は、ここに例示されている合成化学経路によって製造することができる。合成化学者は、ここに記載されている条件が、前記式で示される化合物のどれにでも、および全てに対して、普遍化することができる特定の実施態様であることを、容易に理解するであろう。

概して言えば、本発明の方法において使用するのに好ましい式1の化合物の製造方法は、式6の化合物と式7の化合物との反応、または式6aの化合物と式7aの化合物との反応による、アミド生成を包含する。同様に、式2の化合物の製造方法も、式8の化合物と式7の化合物との反応、または式8aの化合物と式7aの化合物との反応による、アミド生成を包含する。

式6の化合物は、テトラヒドロナフタレン($X_1=[C(R_1)_2]_n$)であり、nは1

である)、ジヒドロインデン ($[C(R_1)_2]_n$ 、式中 n は0である)、またはクロマン(X_1 はOである)核の、芳香族部分に結合したカルボン酸、またはその「活性化形態」である。カルボン酸またはその「活性化形態」は、テトラヒドロナフタレンの2位または3位、およびクロマン部分の、6位または7位に結合している。本発明に従って使用するのに好ましい化合物においては、その結合は、テトラヒドロナフタレンの2位であり、クロマンの6位である。

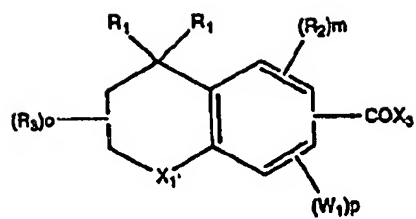
カルボン酸の「活性化形態」という語は、式7の第1級アミンと反応したときにアミドを生成することができるカルボン酸の誘導体として、これに関して理解すべきものとする。「逆アミド」の場合は、カルボン酸の活性化形態は、式6 aの第1級アミンと反応したときにアミドを生成することができる誘導体(式7 a)である。概して言うならば、これは、アミンとのアミド結合を形成するのに、当分野において既知であり使用されているカルボン酸の誘導体を意味する。この目的のための誘導体の好適な形態の例は、酸塩化物、酸臭化物、およびカルボン酸のエステル、特に、エステルのアルコール部分が良好な脱離基を形成する活性エステルである。現在、式6(または式7 a)による試薬として最も好ましいのは、酸塩化物(X_3 はC l)である。式6(または式7 a)の酸塩化物は、対応するエステル(X_3 は例えばエチル)から、加水分解および塩化チオニル($SOCl_2$)を用いる処理によって、従来法によって製造することができる。式6(または式7 a)の酸塩化物は、塩化チオニルを用いるカルボン酸の直接処理によっても製造することができ、これは、そのエステルよりもむしろカルボン酸のほうが、商業的に、または既知の合成法によって、入手可能な場合である。式6(または式7 a)の酸塩化物が一般に、塩化メチレンのような不活性溶媒中で、ピリジンのような酸受容体の存在下に、式7のアミン(または式6 aのアミン)と反応する。

式6(または式7 a)によるカルボン酸自体も、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、より好ましくは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(EDC)のような脱水剤の存在下において

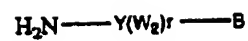
アミン、触媒（4-ジメチルアミノピリジン）と反応する場合に、アミド形成に適している。

概して言えば、式6のカルボン酸または対応するエステルは、化学技術文献または特許文献に記載されているように製造され、必要であれば、それらを製造する文献方法を、当分野においてそれ自体既知である化学反応または方法によって改良してもよい。例えば、一般に、2,2,4,4および／または2,2,4,4-置換クロマン6-カルボン酸およびクロマン7-カルボン酸は、本発明の開示の一部を構成する米国特許5006550、5314159、5324744、および5348975の開示によって入手可能である。5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸は一般に、本発明の開示の一部を構成する米国特許5130335の開示によって入手可能である。

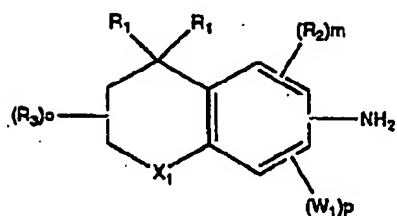
式1のアミドを生成する反応に関する前記説明は概ね、式2のアミド生成にも適用できる。式2のアミド化合物の生成のために、上記一般原理に従って使用する試薬は、式8および式7aのカルボン酸の活性化形態、並びに式7および式8aのアミンである。



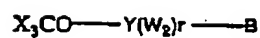
式 6



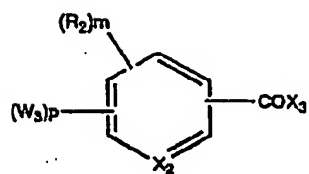
式 7



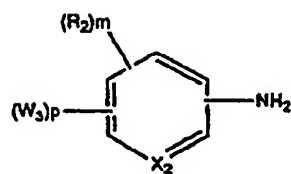
式 6 a



式 7 a

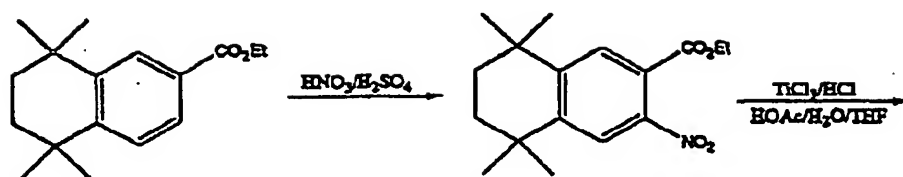


式 8



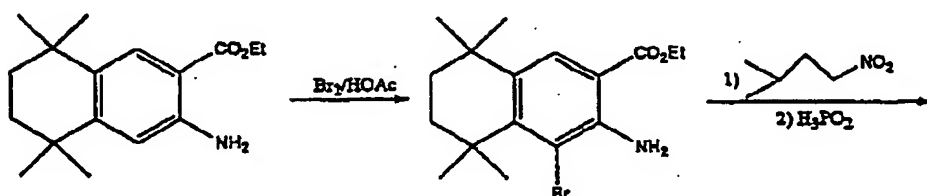
式 8 a

式 8 のカルボン酸または対応するエステルは概して、化学文献または特許文献の記載に従って合成し、文献記載の合成方法には、要すれば、当分野で知られた化学反応または工程によって変更を加え得る。



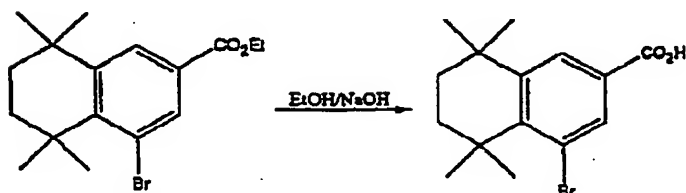
化合物A

化合物B



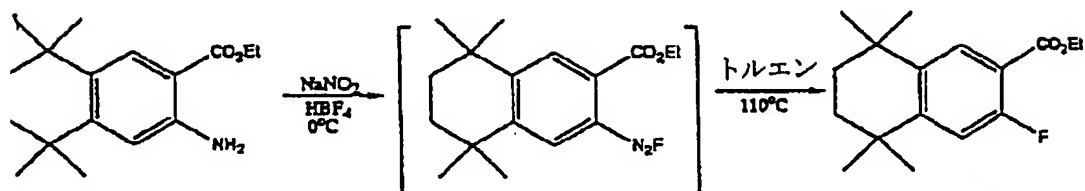
化合物C

化合物D



化合物E

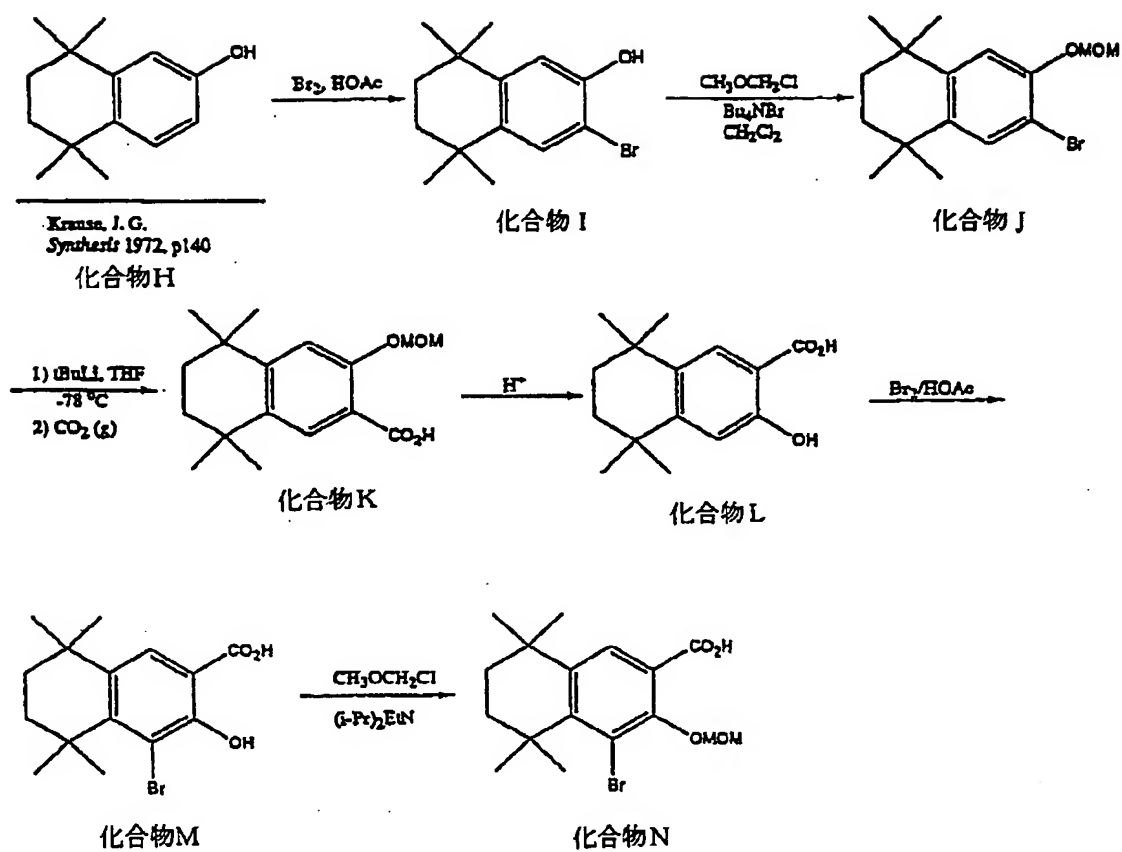
化合物F



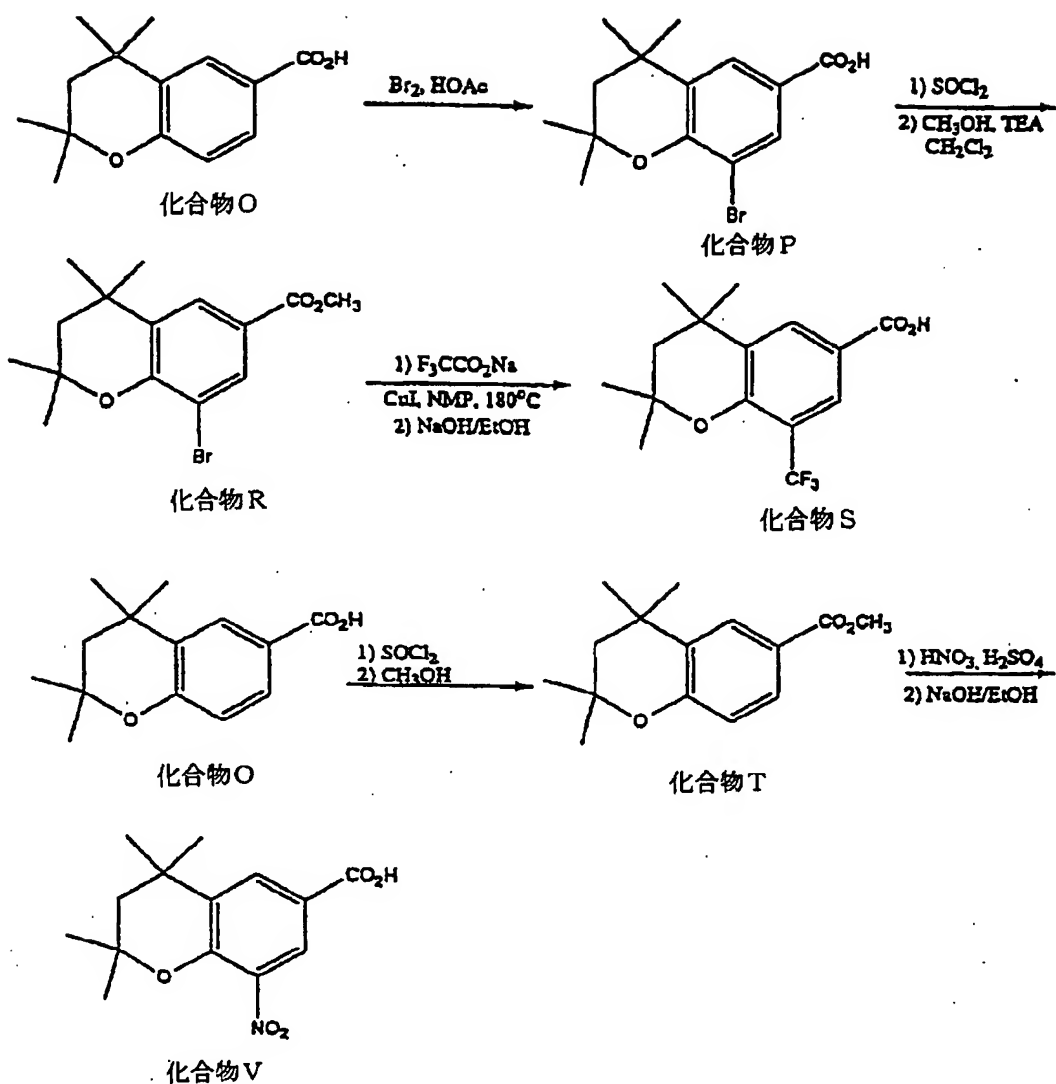
化合物C

化合物G

反応式 1



反应式2



反応式2 (続き)

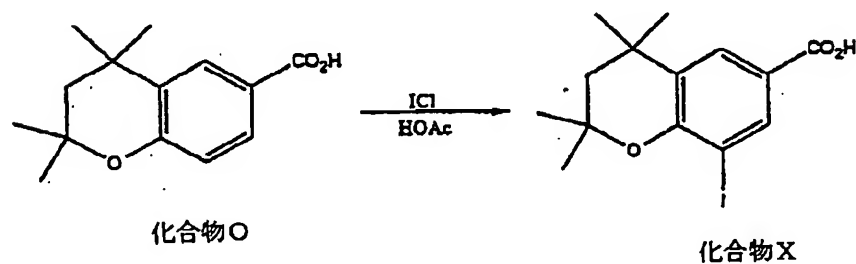
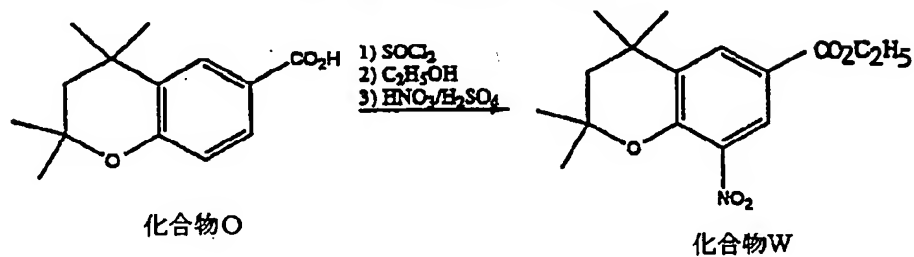
式6の範囲に含まれ、式7のアミンと反応して、式1の範囲に含まれる(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル誘導体を生成する5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-カルボン酸の誘導体の合成例を、反応式1および2が示している。従って、反応式1に示されるように、エチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-カルボキシレート(化合物A)がニトロ化されて、対応する3-ニトロ化合物(化合物B)を生成する。化合物Bのニトロ基が還元されて、Lehmannらの公表物、Cancer Research, 1991,

51,4804に記載の、対応する3-アミノ化合物（化合物C）を生成する。エチル5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-3-アミノナフタレン-2-カルボキシレート（化合物C）を臭素化して、対応する4-ブロモ誘導体（化合物D）を得、これを、亜硝酸イソアミルを用いる処理、および H_3PO_2 を用いる還元によって、エチル5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-4-ブロモナフタレン-2-カルボキシレート（化合物E）に変換する。化合物Eの鹼化によって、式6による試薬として使用される5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-4-ブロモナフタレン-2-カルボン酸（化合物F）を生成する。エチル5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-3-アミノナフタレン-2-カルボキシレート（化合物C）はまたジアゾ化され、 $HB F_4$ と反応して、それ自体で、または鹼化後に、式6による試薬として作用するエチル5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-3-フルオロナフタレン-2-カルボキシレート（化合物G）を生成する。

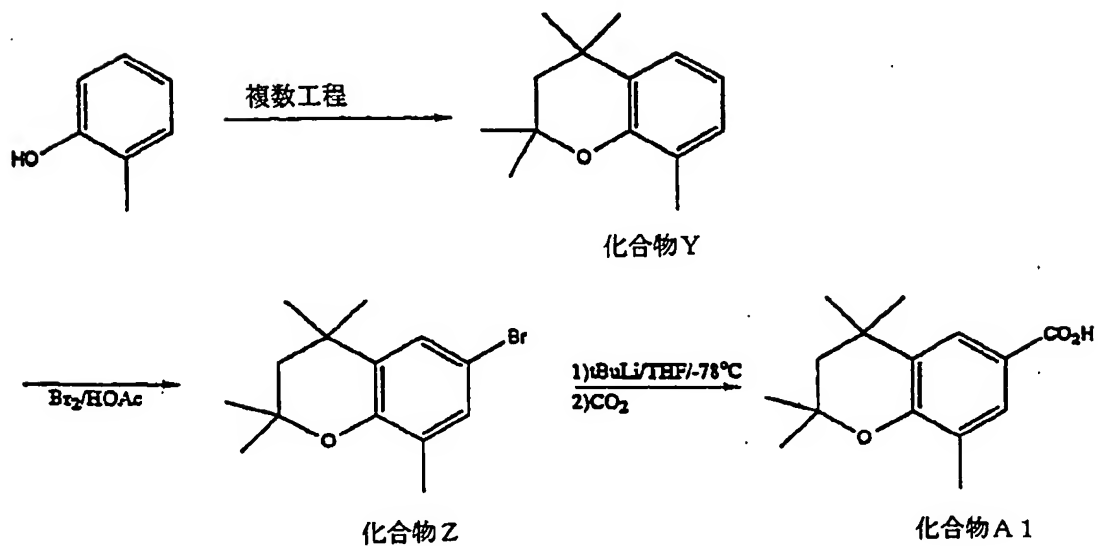
5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ヒドロキシナフタレン（化合物H、公表物Krause Synthesis 1972 140によって入手可能）は、反応式2に示される例における出発物質である。化合物Hが臭素化されて、対応する3-ブロモ化合物（化合物I）を生成し、その後に、塩化メトキシメチル（MOMCl）を用いる処理によってヒドロキシル官能基において保護されて、5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-3-メトキシメトキシ

-2-ブロモナフタレン（化合物J）を生成する。化合物Jが、*t*-ブチルリチウムおよび二酸化炭素と反応して、対応するカルボン酸（化合物K）を生成し、このカルボン酸からメトキシメチル保護基が酸によって除去されて、5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ヒドロキシナフタレン-3-カルボン酸（化合物L）を生成する。化合物Lが臭素化されて、5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-1-ブロモ-2-ヒドロキシナフタレン-3-カルボン酸（化合物M）を生成する。化合物Lおよび化合物Mは

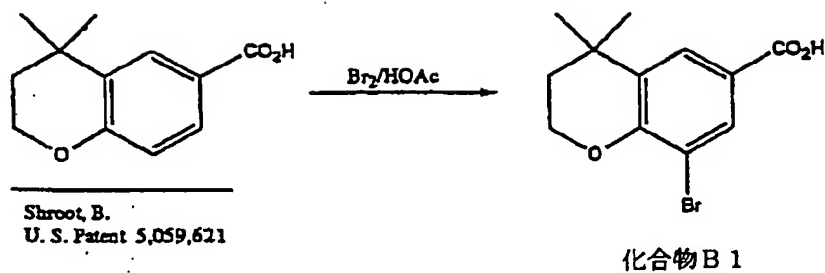
、式6による試薬として作用する。化合物Mのヒドロキシ基が、塩基の存在下に、塩化メトキシメチル（MOMC1）を用いてさらに変換するために保護されて、5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-1-プロモ-2-メトキシメトキシナフタレン-3-カルボン酸（化合物N）を生成する。



反応式3



反応式4



反応式 5

本発明の範囲に含まれるカルバモイル（アミド）化合物の合成のための、式 6 による試薬として作用し得る、2,2,4,4 および 4,4-置換クロマン-6-カルボン酸の誘導体の合成例を、反応式 3、4、および 5 が示している。従って、反応式 3 を参照すると、2,2,4,4-テトラメチルクロマン-6-カルボン酸（化合物 O、米国特許 5006550 を参照）が、酢酸中で臭素を用いて臭素化されて、対応する 8-ブロモ誘導体（化合物 P）を生成する。化合物 P が塩化チオニルを用いて酸塩化物に変換され、得られる酸塩化物は、式 3 のアミンと反応して本発明のカルバモイル（アミド）化合物を生成するのに適している。酸塩化物は、また、塩基の存在下にアルコール（メタノール）と反応して、対応するエステル、メチル 2,2,4,4-テトラメチル-8-ブロモクロマン-6-カルボキシレート（化合物 R）を生成する。化合物 R のブロモ官能基が、ヨウ化第一銅触媒および 1-メチル-2-ピロリジノン（NMP）の存在下におけるトリフルオロ酢酸ナトリウムを用いる処理によって、トリフルオロメチル官能基に変換され、カルボキシレートエステル基が鹼化されて、2,2,4,4-テトラメチル-8-トリフルオロメチルクロマン-6-カルボン酸（化合物 S）を生成する。化合物 S は、式 6 の範囲に含まれ、それ自体で、または酸塩化物として、あるいは他の「活性化」形態において、式 7 のアミンと反応して本発明のカルバモイル（アミド）化合物を生成するのに適している。2,2,4,4-テトラメチルクロマン-6-カルボン酸（化合物 O）はまた、メチルエステル（化合物 T）にも変換され、次にこれがニトロ化されて、式 6 の範囲内の他の試薬である 2,2,4,4-テトラメチル-8-ニトロクロマン-6-カルボン酸（化合物 V）を生成する。さ

らに、反応式3に示される例において、2,2,4,4-テトラメチルクロマン-6-カルボン酸（化合物O）がエチルエステルに変換され、その後にニトロ化されて、エチル2,2,4,4-テトラメチル-8-ニトロクロマン-6-カルボキシレート（化合物W）を生成する。さらに、化合物Oが、ICIと反応して、2,2,4,4-テトラメチル-8-ヨードクロマン-6-カルボン酸（化合物X）を生成する。

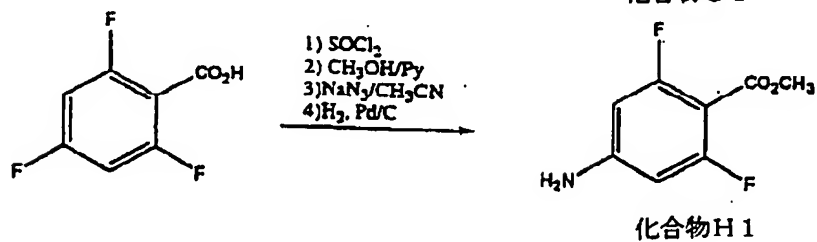
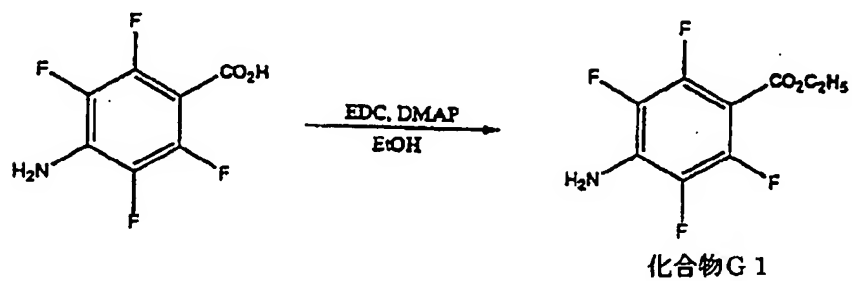
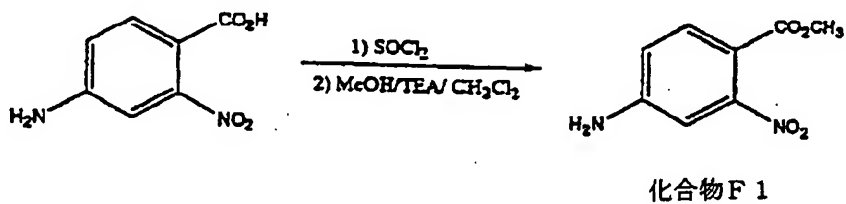
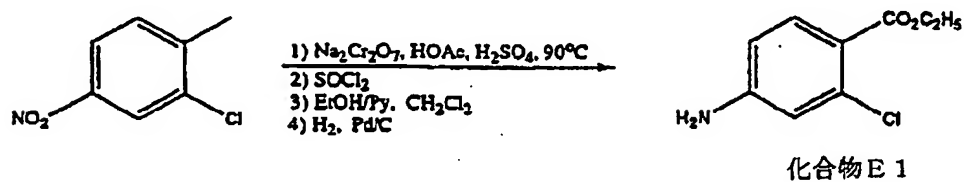
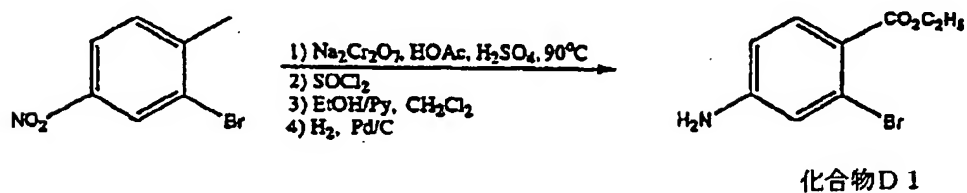
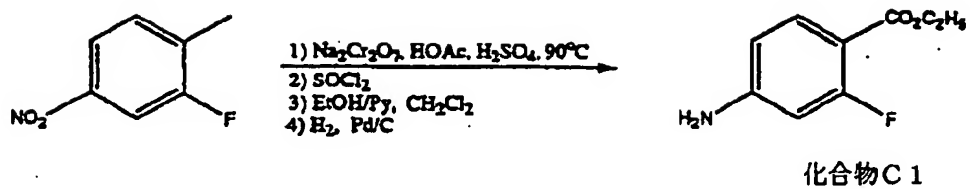
反応式4に示される例によれば、2-メチルフェノールが、米国特許5045

551の開示（本発明の開示の一部を構成する）に従って、一連の反応に掛けられて、2,2,4,4,8-ペンタメチルクロマン（化合物Y）を生成する。化合物Yが、酢酸中で臭素によって臭素化されて、2,2,4,4,8-ペンタメチル-6-ブロモクロマン（化合物Z）を生成し、これがt-ブチルリチウム、その後に二酸化炭素と反応して、2,2,4,4,8-ペンタメチルクロマン-6-カルボン酸（化合物A₁）を生成する。

反応式5は、本発明の開示の一部を構成する米国特許5059621の開示によって入手可能な4,4-ジメチルクロマン-6-カルボン酸の臭素化による、4,4-ジメチル-8-ブロモクロマン-6-カルボン酸（化合物B₁）の合成を例示している。2,2,4,4,8-ペンタメチルクロマン-6-カルボン酸（化合物A₁）および4,4-ジメチル-8-ブロモクロマン-6-カルボン酸（化合物B₁）が、それら自体で、または、式6による対応する酸塩化物として（または他の「活性化形態」として）、本発明のカルバモイル（アミド）化合物の合成のための試薬として作用する。

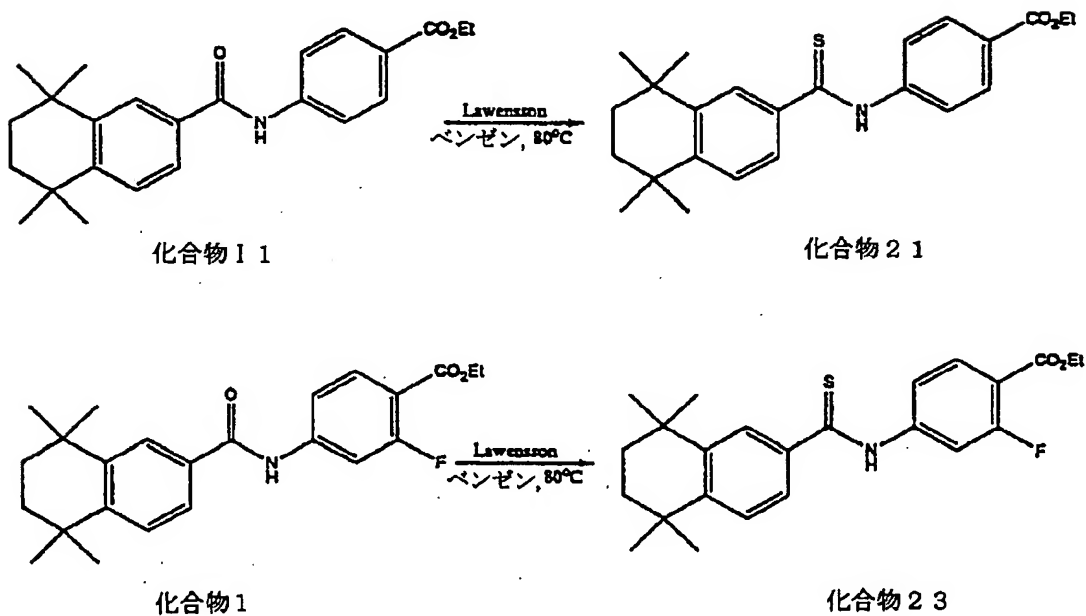
式6の試薬と式7のアミン化合物との反応に再び言及すると、アミン化合物は一般に、科学および特許文献に記載されている当分野の現状に従って入手可能である。特に、式7のアミン化合物は、科学および特許文献に記載のように、または文献の既知の化合物から、従事している有機化学者の技術の範囲内の化学反応または変換によって、製造することができる。反応式6は、商業的に入手可能な出発物質（Aldrich Chemical Company、または Research Plus, Inc.）から、式7（Yはフェニルである）のアミン化合物を製造する例を示している。例示され

ている式7の化合物は、本発明の方法において使用するいくつかの好ましい化合物の合成に使用される。



従って、反応式6によって、3-ニトロ-6-メチルフルオロベンゼン (Aldrich) が、酸化、得られるカルボン酸の酸塩化物およびその後のエチルエステルへの変換、それに続くニトロ基の還元に掛けられて、エチル2-フルオロ-4-アミノベンゾエート (化合物C₁) を生成する。3-ニトロ-6-メチルプロモベンゼン (Aldrich) および3-ニトロ-6-メチルクロロベンゼン (Aldrich) が、本質的に同じ一連の反応に掛けられて、エチル2-ブロモ-4-アミノベンゾエート (化合物D₁) およびエチル2-クロロ-4-アミノベンゾエート (化合物E₁) をそれぞれ生成する。2-ニトロ-4-アミノ安息香酸 (Research Plus) が、対応する酸塩化物を経て、そのメチルエステル (化合物F₁) に変換される。2,3,5,6-テトラフルオロ-4-アミノ安息香酸 (Aldrich) が、CH₂Cl₂中の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (EDC) および4-ジメチルアミノピリジンの存在下において、エタノールを用いる処理によってエステル化されて、エチル2,3,5,6-テトラフルオロ-4-アミノベンゾエート (化合物G₁) を生成する。2,4,6-トリフルオロ安息香酸 (Aldrich) が、酸塩化物を経てメチルエステルに変換され、4-フルオロ原子が、アジ化ナトリウムとの反応、続いて水素化によって置換されて、メチル2,6-ジフルオロ-4-アミノベンゾエート (化合物H₁) を生成する。化合物C₁、D₁、E₁、F₁、G₁、およびH₁が、式7のアミン試薬として作用する。式7による試薬の他の例は、エチル2-アミノ-4-クロロピリジン2-カルボキシレート、エチル5-アミノ-3-クロロピリジン5-カルボキシレート、および3,4-ジブロモ-5-アミノチオフェン-2-カルボン酸のような、アミノ置換ヘテロアリールカルボン酸またはそれらの低級アルキルエステルの、ニトロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびトリフルオロメチル誘導体である。後者の例は、2-アミノピリジン-5-カルボン酸またはそのエステル、3-アミノピリジン-6-カルボン酸またはそのエステル (WO 93/06086に記載)、および2-アミノチオフェン-5-カルボン酸 (PCT/US 92/06485に記載) のそれぞれの塩素化または臭素化によって製造することができる。

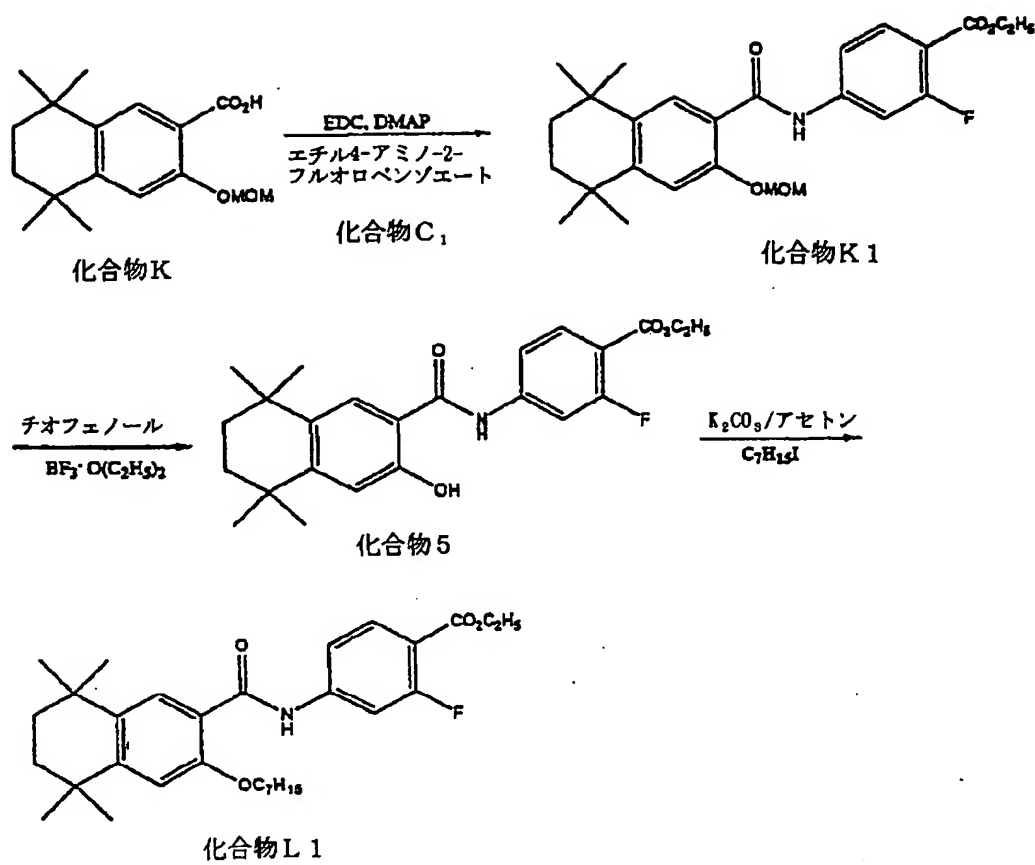
前記のような、式6と式7の化合物間、または式6aと式7aの化合物間の反応は、本発明のカルバモイル（アミド）の実際の合成を含んで成る。この反応の多くの例が、下記の実験部分において、詳細に記載されている。2,4-ビス（4-メトキシフェニル）-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド（Lawessonの試薬）と反応させることによって、本発明のカルバモイル（アミド）化合物を、式1においてZがSである本発明のチオカルバモイル（チオアミド）化合物に変換することができる。この反応が、本発明の方法において使用する化合物の2つの特定の例に関する反応式7に、例示されている。



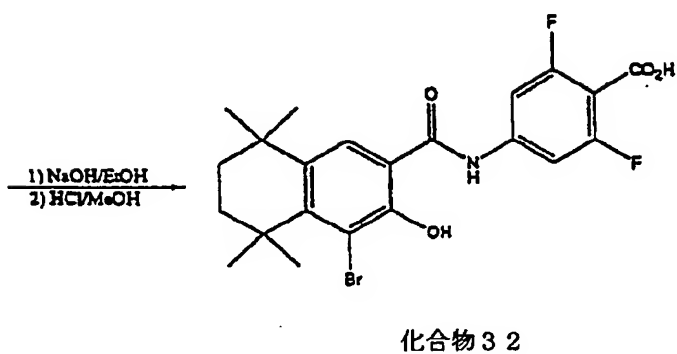
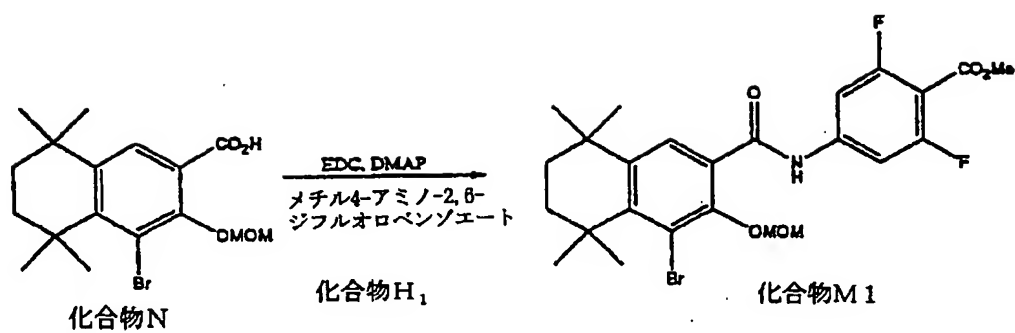
反応式 7

反応式7において、1つの出発物質であるエチル4-〔（5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル）カルバモイル]ベンゾエート（化合物11）は、Kagechikaら、J.Med.Chem.1988 31,218 2-2192の記載によって得られる。他の出発物質であるエチル2-フルオロ-4-

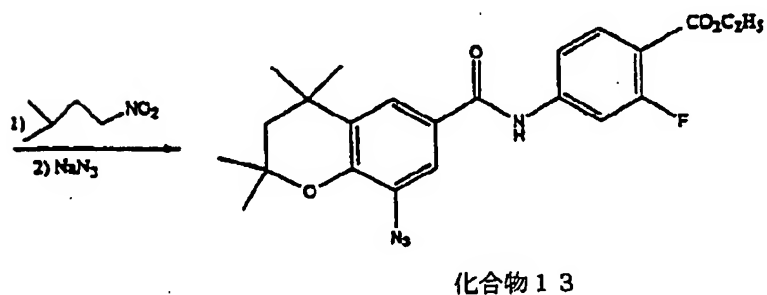
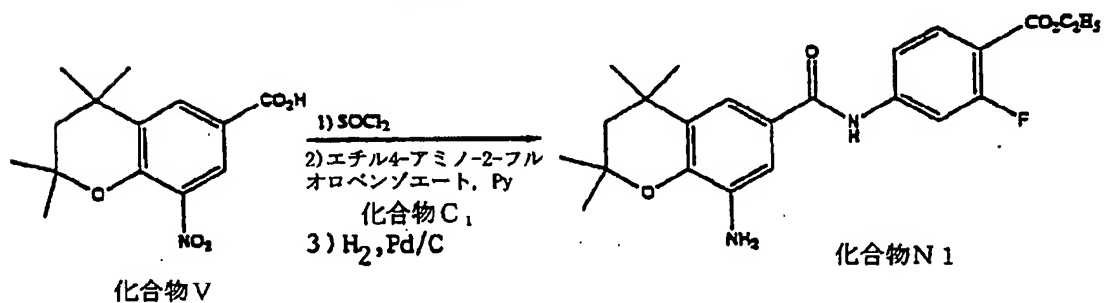
〔5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル）カルバモイル]ベンゾエート（化合物1）は、本発明によって得られる。



反応式 8



反応式9



反応式10

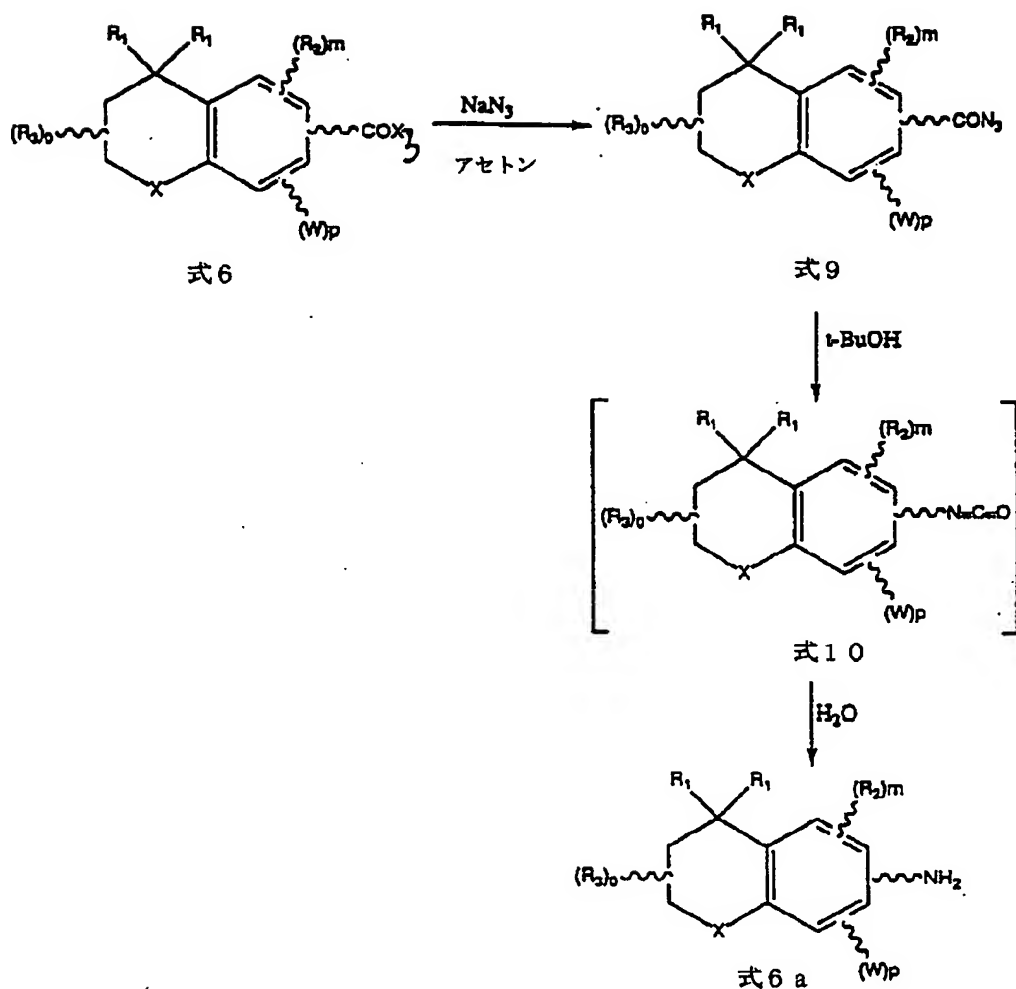
初めに式6の化合物と式7の化合物とのカップリング反応によって、続いて、

カップリング反応において初めに直接的に得られるカルバモイル（アミド）化合物に関して行われる1つまたはそれ以上の反応によって、本発明のカルバモイル（アミド）化合物を製造する例を、反応式8、9、および10が示している。従って、反応式8に示されるように、5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-3-メトキシメトキシナフタレン-2-カルボン酸（化合物K）が、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド（EDC）およびジメチルアミノピリジン（DMA P）の存在下に、 CH_2Cl_2 中でエチル4-アミノ-2-フルオロベンゾエート（化合物C₁）と結合して、エチル2-フルオロ-4-[5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-メトキシメトキシナフタレン-3-イル）カルバモイル]ベンゾエート（化合物K₁）を生成する。チオフェノールおよび三フッ化ホウ素エーテレートを用いる反応によって、メトキシメチル保護基が化合物K₁から除去されて、エチル2-フルオロ-4-[5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ヒドロキシナフタレン-3-イル）カルバモイル]ベンゾエート（化合物5）を生成する。化合物5のヒドロキシ官能基が、緩酸の存在下におけるヨウ化ヘキシルを用いる処理によってn-ヘキシルエーテルに変換される。

反応式9よって、5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-1-ブロモ-2-メトキシメトキシナフタレン-3-カルボン酸（化合物N）が、エチルカルボジイミドヒドロクロリド（EDC）およびDMA Pの存在下において、 CH_2Cl_2 溶剤中でメチル4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート（化合物H₁）と結合して、メチル2,6-ジフルオロ-4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-1-ブロモ-2-メトキシメトキシナフタレン-3-イル）カルバモイル]ベンゾエート（化合物M₁）を生成し、エステル化メチル基およびメトキシメチル保護基が、それぞれ塩基および酸を用いる処理によってこれから除去されて、2,6-ジフルオロ-4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-1-ブロモ-

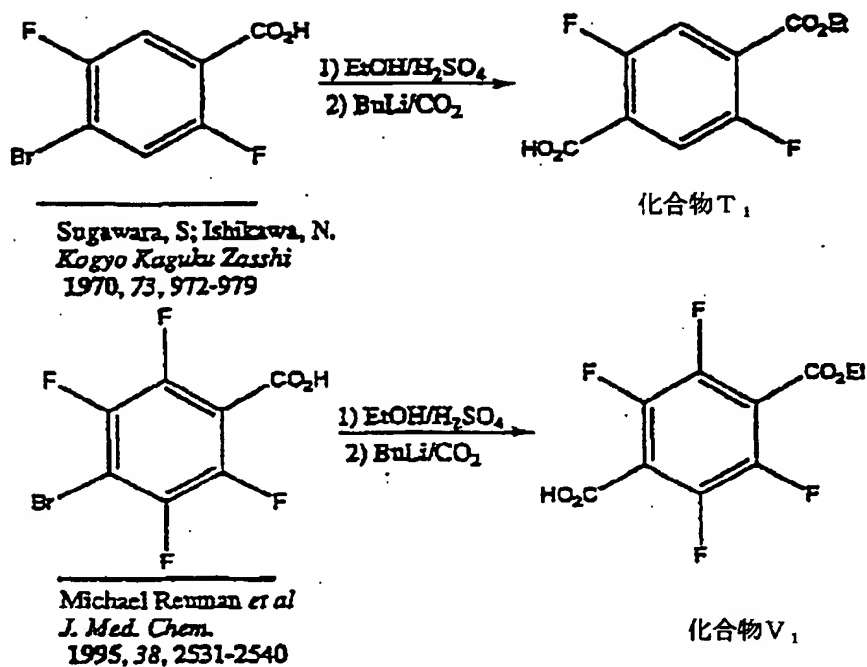
2-ヒドロキシナフタレン-3-イル)カルバモイル]安息香酸(化合物32)を生成する。

反応式10は、2,2,4,4-テトラメチル-8-ニトロクロマン-6-カルボン酸(化合物V)を、塩化チオニルを用いる処理によって対応する酸塩化物に変換し、続いて、エチル4-アミノ-2-フルオロベンゾエート(化合物C1)とのカップリング、および水素化によって、エチル2-フルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-アミノ-6-クロマンイル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物N1)を生成する例を示している。化合物N1は、硝酸イソamilおよびNaNO₂での処理によって、対応する8-アジド化合物であるエチル2-フルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-アジド-6-クロマンイル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物13)に変換される。



反応式 11

式 6 a の第一級アミンが公表文献法によって入手できない場合、式 6 の酸塩化物 ($X_3 = \text{Cl}$) または他の活性化酸形態からの、式 6 a の第一級アミン化合物を合成する例を、反応式 11 に示す。従って、実質的にクルチウス転位の工程によって、式 6 の酸塩化物が、アセトン中でアジ化ナトリウムと反応して、式 9 のアジ化合物を生成する。式 9 のアジドが、*t*-ブタノールのような極性高沸点溶媒中で加熱されて、式 10 の中間体イソシアネートを生成し、これが加水分解されて式 6 a の化合物を生成する。



反応式 12

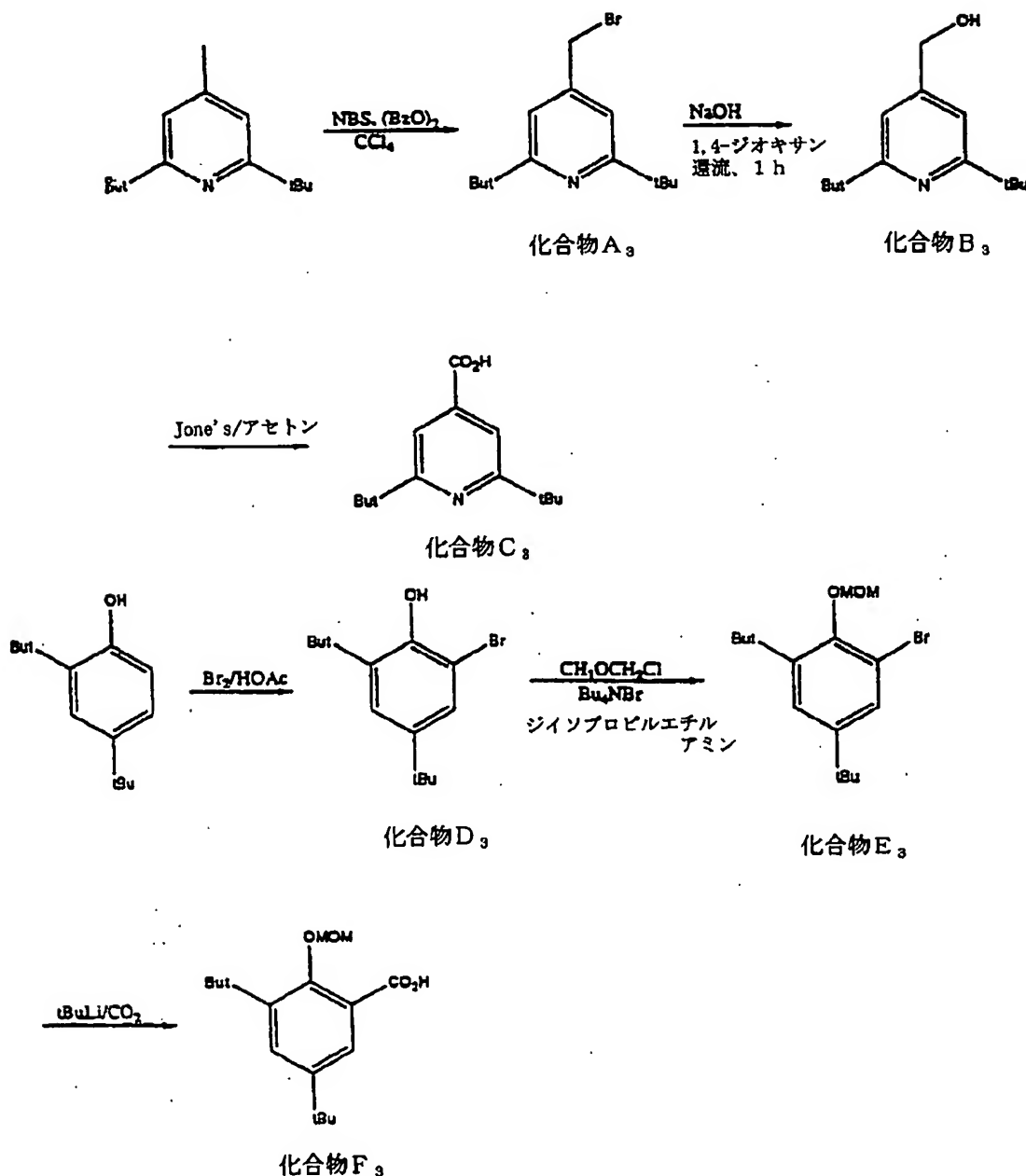
式7 a の化合物が商業的または公表文献法によって入手できない場合のために、反応式12は、式7 a の化合物の製造例を示している。従って、一例として、2,5-ジフルオロ-4-ブロモ安息香酸（Sugawaraら、*Kogyo Kagaku Zasshi* 1970, 73, 972-979の文献法によって入手可能）が初めに、エチルアルコールおよび酸を用いる処理によってエステル化されて、対応するエステルを生成し、その後、ブチルリチウム、続いて二酸化炭素と反応して、2,5-ジフルオロテレフタル酸のモノエステル（化合物T₁）を生成する。2,3,5,6-ジフルオロ-4-ブロモ安息香酸（Reumanら、*J. Med. Chem.* 1995, 38, 2531-2540の文献法によって入手可能）において行われる同様の反応手順によって、2,3,5,6-テトラフルオ

ロテレフタル酸のモノエステル（化合物V₁）を生成する。式7 a の化合物が既知の文献法によって入手できない場合、例示された反応手順が一般に、当業者に容易に明らかな改質を加えて、式7 a の全ての化合物の合成に使用される。

本発明のいくつかの好ましい化合物の製造に使用される式8 に従う一試薬2,6-ジ-tert-ブチルイソニコチン酸（化合物C₃）の製造例を、反応式13に示す。

すなわち、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン（Aldrich Chemical Co.から市販されている）をN-ブロモスクシンイミドおよび過酸化ベンゾイルと反応させて、4-ブロモメチル-2,6-ジ-tert-ブチルピリジン（化合物A₃）を得る。

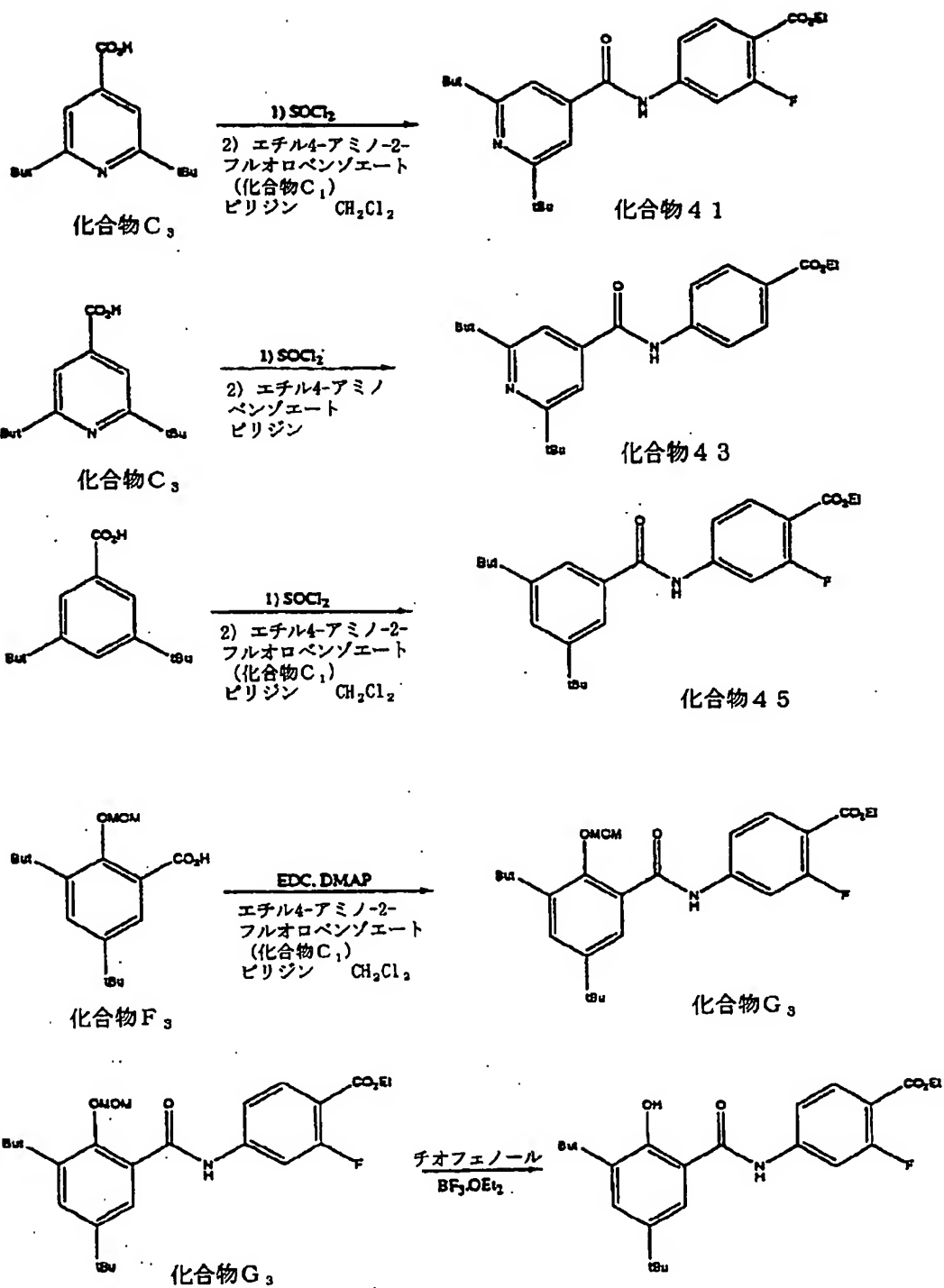
化合物A₃を塩基（水酸化ナトリウム）と反応させて対応するヒドロキシメチル化合物（化合物B₃）を得た後、それをジョーンズ（Jones）酸化反応で酸化することにより、2,6-ジ-tert-ブチルイソニコチン酸（化合物C₃）を得る。



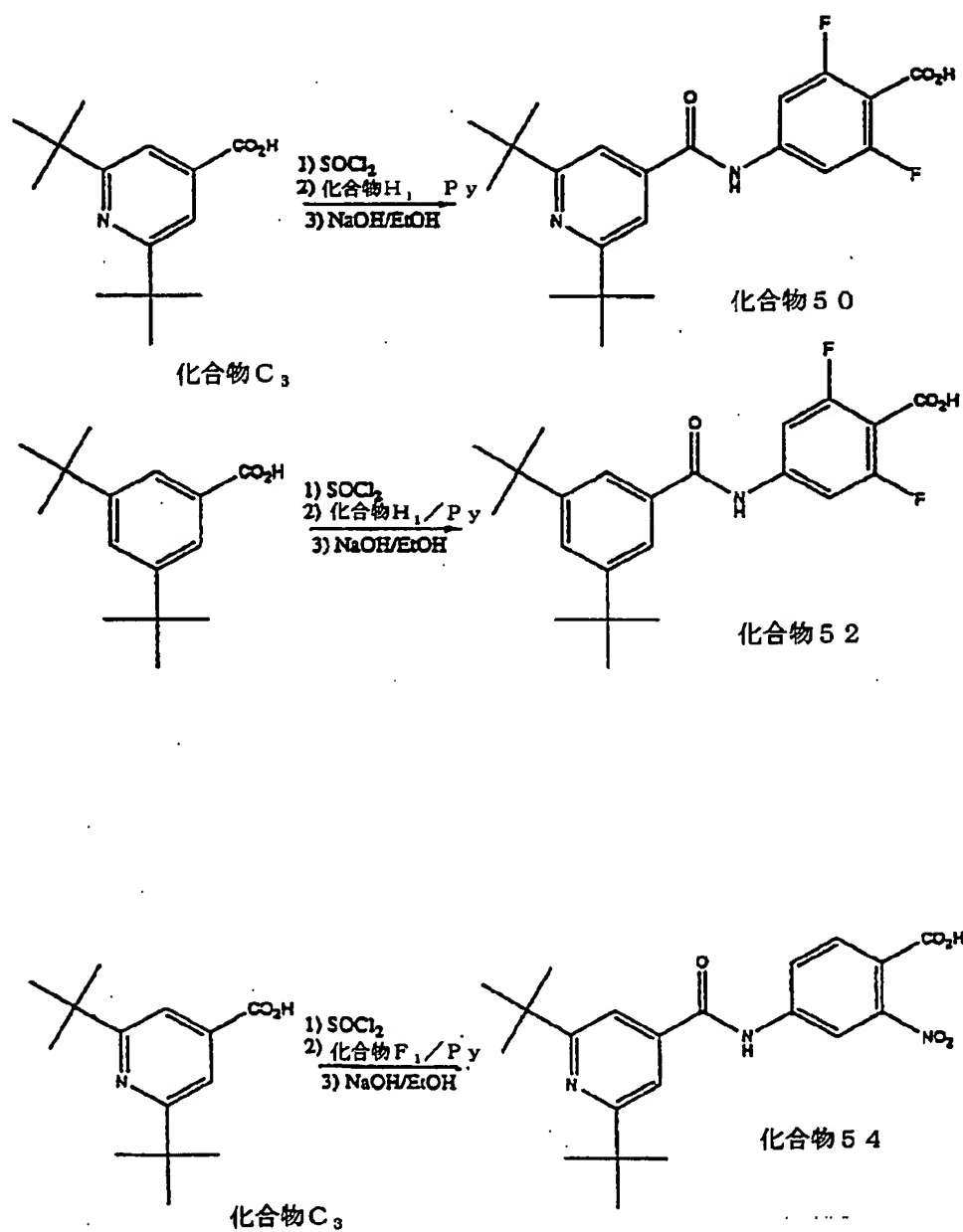
反応式13

本発明のカルバモイル（またはアミド）化合物を製造するための試薬として役立つ化合物のもう1つの例を反応式13に示す。2,4-ジ-tert-ブチルフェノール（Aldrich製）を氷酢酸中で臭素化することにより、2-ブロモ-4,6-ジ-tert-ブチルフェノール（化合物D₃）を得た後、それを塩化メトキシメチル（MOMCl）と反応させて、0-メトキシメチル-2-ブロモ-4,6-ジ-tert-ブチルフェノール（化合物E₃）を得る。化合物E₃をt-ブチルリチウムで処理した後、二酸化炭素で処理すると、0-メトキシメチル-3,5-ジ-tert-ブチルサリチル酸（化合物F₃）が得られる。化合物F₃は、この化合物のヒドロキシル官能基がメトキシメチル（MOM）基で保護されているという点だけが式8に広く包含される化合物と異なる試薬である。しかし、例えば反応式14に例示するように、このメトキシメチル保護基はカルバモイル（アミド）結合の形成後に除去される。芳香族ブロモ化合物（例えば 化合物D₃）をt-ブチルリチウムと反応させた後、二酸化炭素と反応させる方法は、本願に記載の式8および式7aに従ういくつかの芳香族カルボン酸を製造する方法として好ましい。

式8aの第一級アミンが市販されていないか、公表された文献法で得られない場合に、式8の酸塩化物（X₃=Cl）または他の形態の活性化酸から、反応式11に関して説明した反応工程と同様に、実質上クルチウス転位の方法に従って合成し得る。



反応式 14



反応式 14 (続き)

反応式 14 は、式 8 の試薬と 式 7 の試薬の反応による式 2 のカルバモイル
 (アミド) 化合物の製造例を示している。すなわち、2,6-ジ-tert-ブチルイソニ
 コチン酸 (化合物 C_3) を塩化チオニル (SOCl_2) と反応させて酸塩化物中間
 体にし、それを酸受容体 (ピリジン) の存在下にエチル2-フルオロ-4-アミノベ
 ンゾエート (化合物 H_1) と反応させて、エチル2-フルオロ-4- [(2,6-ジ-tert

-ブチルピリダ-4-イル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物41)を得る。

もう1つの例として、3,5-ジ-tert-ブチル安息香酸(Kagechikaら, J. Med. Chem. 1988, 31, 2182 (これは参考文献として本明細書の一部を構成する)の文献法で得ることができる)を塩化チオニルと反応させた後、エチル2-フルオロ-4-アミノベンゾエート(化合物C₁)と反応させて、エチル2-フルオロ-4-[(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物45)を得る。さらなる例として、0-メトキシメチル-3,5-ジ-tert-ブチルサリチル酸(化合物F₃)を4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)触媒および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(EDC)の存在下にエチル2-フルオロ-4-アミノベンゾエート(化合物C₁)と反応させて、エチル2-フルオロ-4-[(2-メトキシメチル-3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物G₃)を得る。そのメトキシメチル保護基を、三フッ化ホウ素エーテレートおよびチオフェノールで処理することにより化合物G₃から除去すると、エチル2-フルオロ-4-[(2-ヒドロキシ-3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物47)が得られる。

反応式14に示すもう1つの例では、2,6-ジ-tert-ブチルイソニコチン酸(化合物C₃)を塩化チオニル(SOCl₂)と反応させ、得られた酸塩化物中間体をメチル2,6-ジフルオロ-4-アミノベンゾエート(化合物H₁)と反応させ、次にそのエステル基を鹸化することにより、2,6-ジフルオロ-4-[(2,6-ジ-tert-ブチルピリダ-4-イル)カルバモイル]安息香酸(化合物50)を得る。3,5-ジ-tert-ブチル安息香酸をこれと同じ一連の反応に付すと、2,6-ジフルオロ-4-[(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)カルバモイル]安息香酸(化合物52)

が得られる。

反応式14に示すもう1つの例として、2,6-ジ-tert-ブチルイソニコチン酸(化合物C₃)を塩化チオニル(SOCl₂)と反応させた後、メチル2-ニトロ-4-アミノベンゾエート(化合物F₁)と反応させ、そのエステル官能基を鹸化することにより、2-ニトロ-4-[(2,6-ジ-tert-ブチルピリダ-4-イル)カルバモイル]安息香酸(化合物54)を得る。

本発明の化合物の製造、式1および/または式2の化合物の本発明の処置方法において使用し得るさらに他の化合物への変換、ならびに式6、式7、式8、式6a、式7aおよび式8aの試薬の製造に、好適な多くの他の反応が、本発明の開示に鑑みて当業者に容易に明らかである。これに関して、式1および/または式2の化合物の、他の同族体および/または誘導体への変換、ならびに式6、式7および式8（ならびに式6a、7aおよび8a）の試薬の製造に、適用可能な下記の一般的合成法が示される。

カルボン酸をエステル化するには、通例、塩化水素または塩化チオニルのような酸触媒の存在下に、適当なアルコールの溶液中で酸を還流する。また、ジシクロヘキシルカルボジイミドおよびジメチルアミノピリジンの存在下に、カルボン酸を適当なアルコールと縮合させてもよい。エステルは、常套の方法で回収および精製する。アセタールおよびケタールは、March, "Advanced Organic Chemistry", 第2版, McGraw-Hill Book Company, 第810頁に記載の方法により容易に得られる。アルコール、アルデヒドおよびケトンには、例えばMcOmie, Plenum Publishing Press, 1973およびProtecting Groups, Greene編, John Wiley & Sons, 1981に記載されているような既知の方法で、それぞれエーテルおよびエステル、アセタールまたはケタールを形成することによって保護し得る。

式1および式2の化合物から誘導する酸および塩は、対応するエステルから容易に得られる。アルカリ金属塩基で塩基性ケン化することにより、酸が得られる。例えば、好ましくは不活性ガス雰囲気中、室温で、約3モル過剰の塩基（例えば水酸化カリウムまたは水酸化リチウム）と共に、エステルをアルコールのよう

な極性溶媒に溶解し得る。この溶液を15～20時間攪拌し、冷却し、酸性化し、常套の方法で加水分解物を回収する。

アミド（式1または式2中、BがCONR₉R₁₀）は、対応するエステルまたはカルボン酸から、当業者既知の適当ないずれのアミド化方法で生成してもよい。このような化合物を調製する方法においては、酸を酸クロリドに変換し、次

いで水酸化アンモニウムまたは適当なアミンで処理する。

アルコールは、対応する酸を塩化チオニルまたは他の手段によって酸クロリドに変換し (J. March, "Advanced Organic Chemistry", 第2版, McGraw-Hill Book Company)、次いで酸クロリドを水素化ホウ素ナトリウムで還元する (March, 前掲書, 第1124頁) ことによって得られる。また、低温において、エステルを水素化リチウムアルミニウムで還元してもよい。これらのアルコールを、ウィリアムソン反応条件下に適当なハロゲン化アルキルでアルキル化することによって、対応するエーテルが得られる (March, 前掲書, 第357頁)。これらのアルコールを、酸触媒またはジシクロヘキシルカルボジイミドおよびジメチルアミノピリジンの存在下に適当な酸と反応させることによって、エステルに変換し得る。

アルデヒドは、穏やかな酸化剤、例えば塩化メチレン中のピリジニウムジクロメート (Corey, E. J., Schmidt, G., Tet. Lett., 399, 1979) または塩化メチレン中のジメチルスルホキシド/塩化オキサリル (Omura, K., Swern, D., Tetrahedron, 1978, 34, 1651) を用いて、対応する第一級アルコールから調製することができる。

ケトンは、適当なアルデヒドを、アルキルグリニャール試薬または同様の試薬で処理し、次いで酸化することによって調製し得る。

アセタールまたはケタールは、March, 前掲書, 第810頁に記載の方法により、対応するアルデヒドまたはケトンから得られる。

実施例

エチル 4-アミノ-2-フルオロベンゾエート (化合物C1)

13.7 mL の H₂OAc 中の、2-フルオロ-4-ニトロトルエン (1.0 g、6.4 mmol, Aldrich) および Na₂Cr₂O₇ (2.74 g、8.4 mmol) の混合物に、6.83 mL の H₂SO₄ をゆっくりと加えた。この混合物を 1 時間で 90℃ にゆっくり加熱して、緑色をおびた不均質溶液を得た。混合物を、室温に冷却し、酢酸エチルで稀釈した。NaOH (水溶液) を用いて、溶液の pH を 4 に調節した。さらに酢酸エチルを用いて、混合物を抽出した。有機層を、NaHCO₃

(飽和)、次にブラインで洗浄し、 NaSO_4 上で乾燥した。濾過した後に、溶液を濃縮乾固し、これを次に6 mLの SOCl_2 中に溶解し、80℃で1時間加熱した。過剰の SOCl_2 を減圧下に除去し、残留物を5 mLの CH_2Cl_2 、2 mLのEtOH、および2 mLのピリジン中に溶解した。混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮乾固した。酢酸エチル/ヘキサン(1/9)を用いて残留物をカラムクロマトグラフィーにかけた後に、エチル2-フルオロ-4-ニトロベンゾエートを白色固形物として得た。この固形物を次に、10 mLの酢酸エチル中に溶解し、Pd/C(50 mg)を加えた。水素バルーンを用いた水素化によって、エチル2-フルオロ-4-ニトロベンゾエートを標記化合物に変換した。

^1H NMR δ 7.77 (t, $J=8.4$ Hz, 1H)、6.41 (dd, $J_1=8.6$, $J_2=2.2$ Hz, 1H)、6.33 (dd, $J_1=13.0$, $J_2=2.2$ Hz, 1H)、4.33 (q, $J=7.1$ Hz, 2H)、4.3 (b, 2H)、1.37 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

メチル4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート (化合物H1)

0.5 mLの SOCl_2 中のトリフルオロ安息香酸(150 mg, 0.85 mmol, Aldrich)の溶液を、還流下に2時間加熱した。反応混合物を室温に冷まし、過剰の SOCl_2 を減圧下に除去した。残留物を、1 mLのピリジンおよび0.2 mLのメタノール中に溶解した。室温で30分間攪拌した後に、溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 1/10)によって精製して、メチルトリフルオロベンゾエートを無色油状物として得た。次に、この油状物を1 mLの CH_3CN 中に溶解し、水0.5 mL中の NaN_3 (100 mg, 1.54 mmol)の溶液を加えた。この反応混合物を2日間還流した。塩を濾過し、残留溶液を濃縮して油状物を得た。次に、この油状物を、1 mLのメタノールに

溶解し、続いて触媒量のPd/C(10%, w/w)を加えた。反応混合物を水素バルーン下に12時間水素化した。触媒を除去し、溶液を濃縮して油状物を得た。カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 1/3)にかけた後に、標記生成物を無色結晶として得た。

^1H NMR δ 6.17 (d, $J=10.44$ Hz, 2H)、4.2 (b, 2H)

、3.87 (s, 3H)。

8-ブロモ-2,2,4,4-テトラメチル-6-クロマン酸 (化合物P)

0.5 mLのAcOH中の2,2,4,4-テトラメチル-6-クロマン酸 (20 mg、0.085 mmol) の溶液に、Br₂ (0.07 mL、1.28 mmol) を加えた。得られる濃いオレンジ色の溶液を、室温で一夜攪拌した。過剰の臭素を、減圧下に除去した。次に、溶液を水5 mLに注ぎ、酢酸エチル (3 x 3 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチルの層を、NaHCO₃ (飽和)、ブラインでさらに洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。濃縮した後、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1/3) によって精製して、所望の生成物 (170 mg) を、白色固形物として得た。

¹H NMR δ 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、1.90 (s, 2H)、1.43 (s, 6H)、1.39 (s, 6H)。

8-ヨード-2,2,4,4-テトラメチル-6-クロマン酸 (化合物X)

0.8 mLのAcOH中の2,2,4,4-テトラメチル-6-クロマン酸 (66 mg、0.28 mmol) の溶液に、ICl (0.07 mL、1.4 mmol) を加えた。得られる着色溶液を、室温で一夜攪拌した。8-ブロモ-2,2,4,4-テトラメチル-6-クロマン酸 (化合物P) の合成と同様の手順に従って、標記化合物 (107 mg) を白色固形物として得た。

¹H NMR δ 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、1.87 (s, 2H)、1.43 (s, 6H)、1.38 (s, 6H)。

2,2,4,4-テトラメチル-8-トリフルオロメチルクロマン-6-酸 (化合物S)

物S)

1 mLのSOCl₂中の8-ブロモ-2,2,4,4-テトラメチル-6-クロマン酸 (化合物R) 150 mg、0.48 mmol) の溶液を、2時間還流した。室温に冷ました後に、過剰のSOCl₂を減圧下に除去し、残留物を、1 mLのピリジンおよび0.2 mLのメタノール中に溶解した。混合物を室温で30分間攪拌し

た。溶媒を除去し、残留物をカラム（シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1/10）に通して、メチル8-ブロモ-2,2,4,4-テトラメチルクロマノエート（158mg）を無色油状物として得た。3mLのN-メチルピロリドン（NMP）中の、このメチルエステルの溶液に、 NaCO_2CF_3 （502mg、3.7mmol）およびCuI（350mg、1.84mmol）を加えた。得られる混合物を、2時間175℃（浴温）に加熱した。得られる混合物を室温に冷まし、氷水に注いだ。生成物を酢酸エチル（3×3mL）中に抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濃縮乾固した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/クロロホルム1/10）によって精製して、標記化合物を無色油状物（120mg）として得た。これを標準条件下に加水分解して、標記化合物を得た。

^1H NMR δ 8.21 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H)、8.17 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H)、1.92 (s, 2H)、1.41 (s, 12H)。

エチル8-ニトロ-2,2,4,4-テトラメチル-6-クロマノエート（化合物W）

エチル2,2,4,4-テトラメチル-6-クロマノエート（150mg、0.57mmol）を、0.3mLの濃 H_2SO_4 に、0℃でゆっくり加えた。この混合物に、0.03mLの HNO_3 を非常にゆっくり加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、氷水に注いだ。生成物を、5mLの酢酸エチル中に抽出し、 NaHCO_3 （飽和）、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥した。濃縮した後に、生成物をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン 1/10）によって精製して、74mgの淡黄色油状物を得た。

^1H NMR δ 8.24 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H)、8.17 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H)、4.38 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H)、1.95 (s, 2H)、

1.43 (s, 6H)、1.42 (s, 6H)、1.40 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H)。

2-オキソ-4,4,8-トリメチルクロマン（化合物P1）

500mLの丸底フラスコ中において、NaH（1.66g、油中の60%懸

濁液、0.046 mol) を乾燥ヘキサンで洗浄した。次に、乾燥THF (22 mL) を加え、続いて10 mLの乾燥THF中の α -クレゾール (5 g、0.046 mol) を加えた。反応混合物を0℃で30時間攪拌し、続いて、10 mL (l) THF中の3,3-ジメチルアクリロイルクロリドを加えた。得られる白色スラリーを室温で12時間攪拌し、次に、水を用いて反応をゆっくりと静めた。次に、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を、ブライン、水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥した。濾過および溶媒の除去の後に、黄色油状物を得た (10.44 g)。次に、この油状物を50 mLの乾燥 CH_2Cl_2 中に溶解し、10 mLの CH_2Cl_2 中の $AlCl_3$ (10.8 g、0.069 mmol) の溶液中にカニューレで加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。次に、氷水を注意深く加え、有機層を分離し、 $NaHCO_3$ (飽和)、ブライン、水で洗浄し、最後に $MgSO_4$ 上で乾燥した。乾燥剤および溶媒を除去した後に、残留物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1/9) によって精製して、標記化合物 (4.408 g) を油状物として得た。

1H NMR δ 7.1 (m, 3H)、2.62 (s, 2H)、2.33 (s, 3H)、1.36 (s, 6H)。

2,4-ジメチル-4-(2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)ペンタン-2-オール (化合物R1)

乾燥エチルエーテル40 mL中の2-オキソ-4,4,8-トリメチルクロマン (化合物P1、2.20 g、11.5 mmol) の溶液に、臭化メチルマグネシウム (12.67 mL、38 mmol、THF中の3 M溶液) を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌し、次に、全ての沈殿物が溶解するまで NH_4Cl (飽和) を用いて反応を静めた。混合物をジエチルエーテルで抽出し、合わせた有機層を分離し、ブライン、水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥した。濾過および溶媒の除去の後に、

標記化合物を黄褐色固形物 (2.215 g) として得た。

1H NMR δ 7.16 (d, $J=7.88$ Hz, 1H)、7.00 (d, $J=6.72$ Hz, 1H)、6.81 (t, $J=7.6$ Hz, 1H)、5.89 (b,

1 H)、2.21 (s, 3H)、2.17 (s, 2H)、1.48 (s, 6H)、
1.10 (s, 6H)。

2,2,4,4,8-ペンタメチル-6-ブロモクロマン (化合物Z)

30 mLの15% H_2SO_4 中の2,4-ジメチル-4-(2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)ペンタン-2-オール (化合物R1、2.215 g、9.98 mmol)の溶液を、110℃に加熱した。室温に冷ました後、反応混合物をジエチルエーテルで抽出した。有機層を NaHCO_3 (飽和)、ブライン、および水で洗浄した。濾過および溶媒の除去の後に、残留物をカラム (シリカゲル、純粋ヘキサン)に通して、標記化合物を清澄な油状物 (1.636 g)として得た。次に、この油状物を1.5 mLの HOAc に溶解し、次に Br_2 (0.4113 mL、7.98 mmol)を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物に酢酸エチルを加え、得られる混合物を NaHCO_3 (飽和)、ブライン、水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥した。濾過および溶媒の除去の後に、残留物をカラム (シリカゲル、純粋ヘキサン)に通して、標記化合物を白色固形物 (2.227 g)として得た。

^1H NMR δ 7.21 (s, 1H)、7.06 (s, 1H)、2.14 (s, 3H)、1.79 (s, 2H)、1.32 (s, 6H)、1.31 (s, 6H)。

2,2,4,4,8-ペンタメチル-6-クロマン酸 (化合物A1)

18 mLの乾燥THF中の2,2,4,4,8-ペンタメチル-6-ブロモクロマン (化合物Z) (1.2 g、4.24 mmol)の溶液に、-78℃において、アルゴンガス下に、5.48 mLの $t\text{-BuLi}$ (ヘキサン中1.7 M、9.33 mmol)をゆっくり加えた。反応混合物を-78℃で1時間攪拌した。次に、溶液中に CO_2 を1時間泡立たせた。 CO_2 流を除去した後に、反応混合物を-78℃でさらに1時間攪拌した。次に、10% HCl を加えた。室温に温めた後に、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をさらにブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で

乾燥した。濃縮した後、残留物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 5/95)によって精製して、標記化合物を白色固形物 (774 mg)として得た。

^1H NMR δ 7.96 (s, 1H)、7.75 (s, 1H)、2.23 (s, 3H)、1.88 (s, 2H)、1.39 (s, 6H)。

8-ブロモ-4,4-ジメチル-6-クロマン酸 (化合物B₁)

8-ブロモ-2,2,4,4-テトラメチルクロマン酸 (化合物P) の合成と同様の手順を用いるが、4,4-ジメチルクロマン酸 (100mg、0.49mmol) を用いて、標記化合物を白色固形物として得た。

^1H NMR δ 8.10 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H)、7.98 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H)、4.39 (t, $J=5.44\text{Hz}$, 2H)、1.89 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)、1.38 (s, 6H)。

エチル2-アミノ-1-ブロモ-5,5,8,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-3-カルボキシレート (化合物D)

2mL (!)HOAc 中のエチル5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-3-アミノナフタレン-2-カルボキシレート (化合物C、58mg、0.21mmol) の溶液に、Br₂ (0.02mL、0.42mmol) を加えた。オレンジ色の溶液を、室温で2日間攪拌した。過剰のBr₂およびHOAcを減圧下に除去し、残留物をカラム (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1/10) に通して、標記化合物を淡いオレンジ色の油状物 (59mg、79.5%) として得た。

^1H NMR δ 7.90 (s, 1H)、6.41 (b, 2H)、4.36 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H)、1.70 (m, 4H)、1.58 (s, 6H)、1.40 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)、1.28 (s, 6H)。

エチル5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-4-ブロモナフタレン-2-カルボキシレート (化合物E)

エチル2-アミノ-1-ブロモ-5,5,8,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-3-カルボキシレート (化合物D、59mg、0.17mmol) を、2mLのEtOH中に0℃で溶解した。この溶液に、1mLのトリフ

ルオロ酢酸および1mLの亜硝酸イソアミルを加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次にH₃PO₂ (0.325mL、3.14mmol) を加えた。反応混

合物を室温に温め、12時間攪拌した。NaHCO₃ (飽和)を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン1/10) によって精製して、標記化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR δ 8.02 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.95 (d, J=2.0 Hz, 1H)、4.35 (q, J=7.1 Hz, 2H)、1.71 (m, 4H)、1.56 (s, 6H)、1.38 (t, J=7.1 Hz, 3H)、1.31 (s, 6H)。

エチル5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-3-フルオロナフタレン-2-イル-カルボキシレート (化合物G)

氷浴中において、エチル5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-3-アミノナフタレン-2-カルボキシレート (化合物C、150mg、0.55mmol) に、0.24mLのHBF₄ (48%水溶液)を加え、続いて水1mL中のNaNO₂ (81mg、1.16mmol) の溶液を加えた。スラリーを冷蔵庫に3時間入れた。TLCが基線においてUV可視スポットを示さなくなるまで、反応混合物を酢酸エチルで連続的に洗浄した。酢酸エチル層をMgSO₄で乾燥し、溶液を濃縮して油状物を得た。この油状物を、1mLのトルエンにさらに溶解し、混合物を還流下に2時間加熱した。反応物を室温に冷却した後に、溶媒を蒸発させ、残留物をカラム (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1/10) に通し、標記化合物を油として得た。

¹H NMR δ 7.85 (d, J=7.8 Hz, 1H)、7.04 (d, J=12.3 Hz, 1H)、4.38 (q, J=7.1 Hz, 2H)、1.69 (s, 4H)、1.38 (t, J=7.1 Hz, 3H)、1.30 (s, 6H)、1.28 (s, 6H)。

2-ブromo-3-ヒドロキシ-5,5,8,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン (化合物I)

8-ブromo-2,2,4,4-テトラメチル-6-クロマン酸 (化合物P) の合成と同様の手順を用いるが、1.5mLのHOAc中の2-ヒドロキシ-5,5,

8,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルテトラリン (700mg、3.43mmol) および Br_2 (0.177mL、3.43mmol) を用いて、標記化合物を白色固形物 (747mg) として得た。

^1H NMR δ 7.36 (s, 1H)、6.96 (s, 2H)、5.32 (b, 1H)、1.66 (s, 4H)、1.25 (s, 12H)。

5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-3-メトキシメトキシ-2-プロモナフタレン (化合物J)

20mLの乾燥 CH_2Cl_2 中の2-プロモ-3-ヒドロキシ-5,5,8,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン (化合物I、600mg、2.12mmol) および触媒量の Bu_4NBr の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (1.138mL、12.75mmol)、続いて塩化メトキシメチル (0.484mL、6.39mmol) を、0℃において加えた。反応混合物を45℃で12時間加熱した。反応混合物を、10%クエン酸、次に NaHCO_3 (飽和)、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥した。濾過および溶媒の除去の後に、残留物を、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1/9) によって精製して、標記化合物 (722mg) を白色固形物として得た。

^1H NMR δ 7.43 (s, 1H)、7.06 (s, 1H)、5.21 (s, 2H)、3.54 (s, 3H)、1.66 (s, 4H)、1.26 (s, 6H)、1.25 (s, 6H)。

3-メトキシメトキシ-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル カルボン酸 (化合物K)

2,2,4,4,8-ペンタメチル-6-クロマン酸 (化合物A₁) の合成と同様の手順を用いるが、5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-3-メトキシメトキシ-2-プロモナフタレン (化合物J、722mg、2.21mmol) および2.86mLの $t\text{-BuLi}$ (4.87mmol、ヘキサン中1.7M溶液) を用いて、標記化合物を、白色固形物 (143mg) として得た。

^1H NMR δ 8.12 (s, 1H)、7.19 (s, 1H)、5.40 (s, 2H)、3.58 (s, 3H)、1.70 (s, 4H)、1.30 (s, 12H)

。

エチル 2-フルオロ-4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物1)

5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフトエ酸 (46 mg, 0.2 mmol) に、1 mL の塩化チオニルを加えた。この混合物を2時間還流した。過剰の塩化チオニルを減圧下に除去し、残留物を2 mL の CH_2Cl_2 に溶解した。この溶液に、エチル 4-アミノ-2-フルオロベンゾエート (化合物 C1, 37 mg, 0.2 mmol)、続いて0.5 mL のピリジンを加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1/10) によって精製して、標記化合物を白色固形物として得た。

^1H NMR δ 8.06 (b, 1H)、7.93 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H)、7.85 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H)、7.78 (dd, $J_1=2.0\text{ Hz}$, $J_2=12.9\text{ Hz}$, 1H)、7.55 (dd, $J_1=2.0\text{ Hz}$, $J_2=8.2\text{ Hz}$, 1H)、7.40 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H)、7.32 (dd, $J_1=2.02\text{ Hz}$, $J_2=8.8\text{ Hz}$, 1H)、4.38 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H)、1.71 (s, 4H)、1.40 (t, $J=7.2\text{ Hz}$)、1.32 (s, 6H)、1.30 (s, 6H)。

エチル 2-フルオロ-4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-4-ブロモ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物3)

エチル 2-フルオロ-4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物1) と同様の手順を用いるが、5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-4-ブロモナフタレン-2-カルボン酸 (化合物F) を用いて、標記化合物を白色固形物として得た。

^1H NMR δ 8.30 (b, 1H)、7.92 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H)

、7.84 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、7.81 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、7.74 (dd, $J_1=2.1$ Hz, $J_2=12.8$ Hz, 1H)、7.35 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, 1H)、4.36 (q, $J=7.2$ Hz, 2H)、1.67 (m, 4H)、1.55 (s, 6H)、1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)、1.31 (s, 6H)。

エチル2-フルオロ-4-[(3-メトキシメトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物K₁)

エチル2-フルオロ-4-[(3-メトキシメトキシ-4-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物S₁) の合成と同様の手順を用いるが、3-メトキシメトキシ-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボン酸 (化合物K、143mg、0.49mmol)、および4-アミノ-2-フルオロベンゾエート (化合物C₁、98.5mg、0.54mmol) を用いて、標記化合物を白色固形物として得た。

¹H NMR δ 10.1 (b, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.93 (t, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.83 (d, $J=13.4$ Hz, 1H)、7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、5.41 (s, 2H)、4.39 (q, $J=7.1$ Hz, 2H)、3.59 (s, 3H)、1.70 (s, 4H)、1.31 (s, 12H)、1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

エチル2-フルオロ-4-[(3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物5)

2mLのCH₂Cl₂中のエチル2-フルオロ-4-[(3-メトキシメトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物K₁、50.7mg、0.11mmol) の溶液に、チオフェノール (0.061mL、0.55mmol) を加えた。反

応混合物を0℃で5分間攪拌し、次に、BF₃·Et₂O (0.027mL、0.2

2mmol)を加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次に、NaHCO₃(飽和)を加えた。有機層を分離し、ブライン、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。濾過および溶媒の除去の後に、残留物をカラム(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1/3)に通して、標記化合物を白色固形物(44.2mg)として得た。

¹H NMR δ 8.61 (b, 1H)、7.94 (t, J=8.42Hz, 1H)、7.71 (dd, J=10.8, 2.0Hz, 1H)、7.53 (s, 1H)、7.35 (dd, J=6.4, 2.0Hz, 1H)、6.96 (s, 1H)、4.39 (q, J=7.1Hz, 2H)、1.69 (s, 4H)、1.40 (t, J=7.1Hz, 3H)、1.29 (s, 6H)、1.27 (s, 6H)。

エチル2-フルオロ-4-[(4,4-ジメチル-8-ブロモクロマン-6-イル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物7)

10mLの丸底フラスコ中において、4,4-ジメチル-8-ブロモ-6-クロマン酸(化合物B₁、139mg、0.485mmol)に、SOCl₂(1mL、大過剰)を加えた。得られる溶液を90℃で2時間加熱し、室温に冷ました。過剰のSOCl₂を減圧下に蒸発させた。残留物をCH₂Cl₂(3mL)中に溶解した。エチル4-アミノ-2-フルオロベンゾエート(化合物C₁、90mg、0.49mmol)を加え、続いてピリジン(0.5mL、大過剰)を加えた。反応混合物を一夜攪拌し、次に濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 1/5)によって精製して、標記化合物を白色固形物(190mg)として得た。

¹H NMR δ 7.95 (t, J=8.31Hz, 1H)、7.88 (b, 1H)、7.83 (d, J=2.2Hz, 1H)、7.80 (d, J=2.2Hz, 1H)、7.75 (dd, J=12.89, 2.0Hz, 1H)、7.30 (dd, J=8.55, 2.0Hz, 1H)、4.37 (m, 5H)、1.89 (t, J=5.49Hz, 2H)、1.40 (t, J=7.1Hz, 3H)、1.39 (s, 6H)。

エチル2-フルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-ブロモクロマン-6-イル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物9)

エチル2-フルオロ-4-[(4,4-ジメチル-8-ブロモクロマン-6-イル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物7)と同様の手順を用いるが、2,2,4,4-テトラメチル-8-ブロモ-6-クロマン酸(化合物P、70mg、0.22mmol)およびエチル4-アミノ-2-フルオロベンゾエート(化合物C1、38mg、0.22mmol)を用いて、標記化合物を白色固形物(80mg、76%)として得た。

^1H NMR δ 8.25 (b, 1H)、7.92 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H)、7.83 (s, 2H)、7.74 (dd, $J_1=2.0$, $J_2=13.0\text{ Hz}$, 1H)、7.34 (dd, $J_1=2.0$, $J_2=8.7\text{ Hz}$, 1H)、4.37 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H)、1.88 (s, 2H)、1.41 (s, 6H)、1.39 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H)、1.37 (s, 6H)。

エチル2-フルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-トリフルオロメチルクロマン-6-イル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物11)

エチル2-フルオロ-4-[(4,4-ジメチル-8-ブロモクロマン-6-イル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物7)と同様の手順を用いるが、2,2,4,4-テトラメチル-8-トリフルオロメチル-6-クロマン酸(化合物S、57mg、0.19mmol)およびエチル4-アミノ-2-フルオロベンゾエート(化合物C1、35mg、0.19mmol)を用いて、標記化合物を白色固形物として得た。

^1H NMR δ 8.06 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H)、7.99 (b, 1H)、7.95 (t, $J=8.55\text{ Hz}$, 1H)、7.81 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H)、7.76 (dd, $J=12.8$, 2.1 Hz , 1H)、7.33 (dd, $J=8.55$, 1.9 Hz , 1H)、4.37 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H)、1.93 (s, 2H)、1.41 (s, 12H)、1.40 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H)。

エチル2-フルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-アミノクロマン-6-イル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物N1)

8-ニトロ-2,2,4,4-テトラメチルクロマン-6-カルボン酸(化合物V)を用い、エチル2-フルオロ-4-[(4,4-ジメチル-8-ブロモクロマン-6-イル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物7)の合成と同様の

手順によって、エチル2-フルオロ-4-〔2,2,4,4-テトラメチル-8-ニトロクロマン-6-イル)カルバモイル〕ベンゾエートを、白色固形物として得た。この化合物(50mg、0.12mmol)を、2mLのメタノール中に溶解した。触媒量のPd/Cを溶液に加え、溶液をH₂雰囲気(水素バルーン)下に、一夜、維持した。触媒を濾過によって除去し、溶媒を蒸発させて、標記化合物を白色固形物として得た。

¹H NMR δ 7.93 (t, J=8.43Hz, 1H)、7.90 (b, 1H)、7.73 (dd, J=12.9, 2.0Hz, 1H)、7.29 (dd, J=8.43, 1.96Hz, 1H)、7.23 (d, J=2.14Hz, 1H)、7.01 (d, J=2.2Hz, 1H)、4.35 (q, J=7.1Hz, 2H)、1.88 (s, 2H)、1.39 (s, 6H)、1.38 (t, J=7.1Hz, 3H)、1.37 (s, 6H)。

エチル2-フルオロ-4-〔(2,2,4,4-テトラメチル-8-アジドクロマン-6-イル)カルバモイル〕ベンゾエート(化合物13)

3mLのEtOH中のエチル2-フルオロ-4-〔(2,2,4,4-テトラメチル-8-アミノクロマン-6-イル)カルバモイル〕ベンゾエート(化合物N1、32mg、0.077mmol)の溶液に、0.5mLのトリフルオロ酢酸(TFA)および0.5mLの亜硝酸イソアミルを、0℃において加えた。水0.2mL中のNa₃(5mg)の溶液を加えて、反応物を2時間攪拌した。反応混合物を室温に温め、一夜、攪拌した。溶媒を除去し、残留物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1/10)によって精製して、標記化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR δ 8.0 (b, 1H)、7.94 (t, J=7.8Hz, 1H)、7.73 (d, J=12.1Hz, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.31 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H)、7.21 (d, J=2.0Hz, 1H)、4.37 (q, J=7.1Hz, 2H)、1.90 (s, 2H)、1.39 (t, J=7.1Hz, 3H)、1.45 (s, 6H)、1.40 (s, 6H)。

メチル2,6-ジフルオロ-4-〔(2,2,4,4-テトラメチル-8-ト

リフルオロメチルクロマン-6-イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物15)

エチル2-フルオロ-4-[(4,4-ジメチル-8-ブロモクロマン-6-イル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物7)と同様の手順を用いるが、2,2,4,4-テトラメチル-8-トリフルオロメチルクロマン酸(化合物S、11.2mg、0.037mmol)およびメチル4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート(化合物H1、6.6mg、0.035mmol)を用いて、標記化合物を白色結晶として得た。

^1H NMR δ 8.21 (b, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.36 (d, $J=10.20\text{ Hz}$, 1H)、3.93 (s, 3H)、1.92 (s, 2H)、1.40 (s, 12H)。

エチル2-フルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-ヨードクロマン-6-イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物17)

エチル2-フルオロ-4-[(4,4-ジメチル-8-ブロモクロマン-6-イル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物7)と同様の手順を用いるが、2,2,4,4-テトラメチル-8-ヨードクロマン酸(化合物X、81mg、0.25mmol)およびエチル4-アミノ-2-フルオロベンゾエート(化合物C1、55mg、0.30mmol)を用いて、標記化合物を白色固形物として得た。

^1H NMR δ 8.05 (b, 1H)、8.01 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H)、7.94 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H)、7.86 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H)、7.75 (dd, $J=12.88, 2.1\text{ Hz}$, 1H)、7.33 (dd, $J=8.8, 2.1\text{ Hz}$, 1H)、4.37 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H)、1.89 (s, 2H)、1.42 (s, 6H)、1.38 (s, 6H)。

エチル2-フルオロ-4-[(2,2,4,4,8-ペンタメチルクロマン-6-イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物19)

エチル2-フルオロ-4-[(4,4-ジメチル-8-ブロモクロマン-6-イル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物9)と同様の手順を用いるが、2,2,4,4,8-ペンタメチル-6-クロマン酸(化合物A1、92mg、0.37mmol)

およびエチル4-アミノ-2-フルオロベンゾエート（化合物C1、75mg、0.41mmol）を用いて、標記化合物を白色固形物（100mg）として得た。

^1H NMR δ 8.31 (b, 1H)、7.90 (t, $J=8.24\text{ Hz}$, 1H)、7.76 (dd, $J=14.29, 1.7\text{ Hz}$, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.35 (dd, $J=8.67, 1.7\text{ Hz}$, 1H)、4.32 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H)、2.18 (s, 3H)、1.84 (s, 2H)、1.38 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H)、1.35 (s, 6H)、1.34 (s, 6H)。

エチル4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)チオカルバモイル]ベンゾエート（化合物21）

2mLの無水ベンゼン中のエチル4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]ベンゾエート（化合物11、61mg、0.16mmol）の溶液に、Lawessonの試薬（45mg、0.112mmol）を加えた。得られる黄色溶液を、 N_2 下で2時間還流した。溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1/5）によって精製して、標記化合物を黄色固形物（55mg、87%）として得た。

^1H NMR δ 9.04 (b, 1H)、8.11 (d, $J=8.70\text{ Hz}$, 2H)、7.85 (b, 2H)、7.75 (b, 1H)、7.55 (dd, $J=8.2, 1.9\text{ Hz}$, 1H)、7.36 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H)、4.38 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H)、1.71 (s, 4H)、1.40 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H)、1.30 (s, 12H)。

エチル2-フルオロ-4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)チオカルバモイル]ベンゾエート（化合物23）

エチル4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)チオカルバモイル]ベンゾエート（化合物21）の合成と同様の手順を用いるが、8mLのベンゼン中のエチル2-フルオロ-4-

[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物1、167mg、0.42mmol)、およびLawenssonの試薬(220mg、0.544mmol)を用いて、標記化合物を鮮黄色固形物(127.5mg)として得た。

^1H NMR δ 9.30 (b, 1H)、8.05 (b, 1H)、7.95 (t, $J=8.37\text{ Hz}$, 1H)、7.77 (d, $J=1.89\text{ Hz}$, 1H)、7.53 (dd, $J=8.24$, 2.1 Hz , 1H)、7.49 (b, 1H)、7.35 (d, $J=8.24\text{ Hz}$, 1H)、4.33 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 1H)、1.71 (s, 4H)、1.32 (s, 6H)、1.30 (s, 6H)。

3-ヒドロキシ-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル カルボン酸(化合物L)

10mLの乾燥THF中の2-ブロモ-3-メトキシメトキシ-5,5,8,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン(化合物J、722mg、2.21mmol)の溶液に、2.86mLのt-BuLi(ヘキサン中1.7M)4.8mmol)を、-78℃において、アルゴン下にゆっくりと加えた。反応混合物を-78℃で1時間攪拌した。次に、CO₂を溶液中に1時間泡立たせた。CO₂流を除去した後に、反応混合物を-78℃で、さらに1時間攪拌した。次に、10%のHClを加えた。室温に温めた後に、反応混合物を一夜置き、次に酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。濃縮した後に、残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 1/3)によって精製して、標記化合物を白色固形物として得た。

^1H NMR δ 7.85 (s, 1H)、6.93 (s, 1H)、1.68 (s, 4H)、1.28 (s, 12H)。

4-ブロモ-3-ヒドロキシ-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル カルボン酸(化合物M)

3-ヒドロキシ-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-酸(化合物L、155mg、0.62mmol)を、1mLのHOAcに溶解した。この溶液に、Br₂(0.033mL、0.62mmol)を加えた。反

応混合物を室温で一夜置いた。空気流を反応混合物中に通して、未反応 Br_2 を除去した。残留固形物を、少量の THF 中に溶解し、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン 1/1）によって精製して、所望生成物をクリーム色の固形物として得た。

^1H NMR d 7.91 (s, 1H)、1.75 (m, 2H)、1.64 (m, 2H)、1.62 (s, 6H)、1.30 (s, 6H)。

4-ブロモ-3-メトキシメトキシ-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル カルボン酸 (化合物N)

6 mL の CH_2Cl_2 中の 4-ブロモ-3-ヒドロキシ-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-酸 (化合物M、233 mg、0.71 mmol) の溶液に、クロロメチルメチルエーテル (0.162 mL、2.1 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.764 mL、4.2 mmol) および触媒量の臭化テトラブチルアンモニウムを加えた。反応混合物を2時間で45℃に加熱した。反応混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン 1/9）によって精製して、標記化合物のメトキシメチルエステルを白色固形物 (200 mg) として得た。この白色固形物をさらに、20 mL の EtOH 中に溶解した。NaOH の水溶液 (0.5 mL、1 M) を加えた。反応混合物を室温で一夜攪拌した。EtOH を除去し、残留物に、酢酸エチル 2 mL および水 3 mL を加えた。この混合物を10% HCl を用いて非常にゆっくり酸性にして、pH=7 とした。酢酸エチル層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。乾燥剤の濾過および溶媒の除去の後に、標記化合物を白色固形物 (155 mg) として得た。

^1H NMR d 7.99 (s, 1H)、5.20 (s, 2H)、3.66 (s, 3H)、1.74 (m, 2H)、1.67 (m, 2H)、1.60 (s, 6H)、1.32 (s, 6H)。

エチル 2-フルオロ-4-[(3-メトキシメトキシ-4-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) カルバモイル] ベンゾエート (化合物S1)

4 mLのCH₂Cl₂中の4-ブロモ-3-メトキシメトキシ-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-酸(化合物N、80mg、0.22mmol)の溶液に、DMAP(60mg、0.26mmol)、エチル2-フルオロ-4-アミノベンゾエート(化合物C₁、43mg、0.24mmol)、およびEDC(50mg、0.26mmol)を加えた。反応混合物を、室温で一夜、攪拌し、次に濃縮乾固した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 1/3)によって精製して、標記化合物を清澄な油状物(45mg)として得た。

¹H NMR d 9.92 (b, 1H)、8.10 (s, 1H)、7.94 (t, J=8.4Hz, 1H)、7.81 (dd, J=12.9, 1.9Hz, 1H)、7.35 (dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H)、5.20 (s, 2H)、4.39 (q, J=7.1, 2H)、3.61 (s, 3H)、1.74 (m, 2H)、1.64 (m, 2H)、1.60 (s, 6H)、1.40 (t, J=7.1Hz, 3H)、1.34 (s, 6H)。

メチル2,6-ジフルオロ-4-[(3-メトキシメトキシ-4-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物M₁)

エチル2-フルオロ-4-[(3-メトキシメトキシ-4-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]ベンゾエート(化合物S₁)の合成と同様の手順を用いるが、4-ブロモ-3-メトキシメトキシ-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-酸(化合物N、80mg、0.22mmol)、DMAP(60mg、0.26mmol)、メチル2,6-ジフルオロ-4-アミノベンゾエート(化合物H₁、52mg、0.24mmol)およびEDC(50mg、0.26mmol)を用いて、標記化合物を清澄な油状物として得た。

¹H NMR d 10.01 (b, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.42 (d, J=10.0Hz, 2H)、5.2 (s, 2H)、3.95 (s, 3H)、3.63 (s, 3H)、1.75 (m, 2H)、1.65 (m, 2H)、1.61 (s,

H)、1.35 (s, 6H)。

4-ブロモメチル-2,6-ジ-*t*-ブチルピリジン (化合物A₃)

乾燥CCl₄ 25mlと混合した2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルピリジン (Aldrich製, 2.0g, 9.73mmol) に、過酸化ベンゾイル (24mg, 0.097mmol) とNBS (1.9g, 10.7mmol) を加えた。その反応混合物を16時間還流した。室温に冷却した後、溶媒を減圧下に除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, ヘキサン) で精製することにより、油状物 (1.957g) を得た。この油状物は82%の所望の生成物を含有し、18%は出発物質だった。

¹H NMR δ 7.09 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 1.35 (s, 18H)。

4-ヒドロキシメチル-2,6-ジ-*t*-ブチルピリジン (化合物B₃)

12% NaOH水溶液20mlと1,4-ジオキサン10ml中の4-ブロモメチル-2,6-ジ-*t*-ブチルピリジン (化合物A₃, 1.743g, 純度82%) の不均一溶液を12時間還流した。その溶液は、室温に冷却すると自発的に二層に分離した。その上層を分離し、酢酸エチルを加えた。次に、この有機層をブラインと水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。所望の生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン1/9) で精製することにより、白色固体を得た。

¹H NMR δ 7.09 (s, 2H), 4.67 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.3 (b, 1H), 1.36 (s, 18H)。

2,6-ジ-*t*-ブチルイソニコチン酸 (化合物C₃)

アセトン5mlに溶解した4-ヒドロキシメチル-2,6-ジ-*t*-ブチルピリジン (化合物B₃, 302mg, 1.37mmol) に、その溶液が淡黄色から橙色に変わるまでジョーンズ試薬を滴下した (55滴のジョーンズ試薬を要した)。5分後、その反応混合物に2mlのイソプロパノールを加えると、Cr³⁺ 塩の緑色の沈澱が生じた。その沈澱を濾過によって除去し、溶液を酢酸エチルで希釈した後、ブラインと水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。濾過後、溶媒を除去して所望の生成物を白色固体 (227mg) として得た。

^1H NMR δ 7.71 (s, 2H), 1.34 (s, 18H)。

2-ブロモ-4,6-ジ-*t*-ブチルフェノール (化合物D₃)

HOAc 2mlに溶解した2,4-ジ-*t*-ブチルフェノール (Aldrich製, 2.0g, 9.7mmol) に、Br₂ (0.5ml, 9.7mmol) を加えた。その反応混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1/20) で精製することにより、所望の生成物 (2.54g) を白色固体として得た。

^1H NMR δ 7.33 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.29 (s, 9H)。

0-メトキシメチル-2-ブロモ-4,6-ジ-*t*-ブチルフェノール (化合物E₃)

0℃の乾燥CH₂Cl₂ 20mlに溶解した2-ブロモ-4,6-ジ-*t*-ブチルフェノール (化合物D₃, 2.54g, 8.88mmol) と触媒量のBu₄N⁺I⁻に、ジイソプロピルエチルアミン (9.51ml, 53mmol) を加え、次に塩化メトキシメチル (2.02ml, 26.6mmol) を加えた。その反応混合物を45℃に12時間加熱した。次に、その反応混合物を10%クエン酸で洗浄した後、NaHCO₃ (飽和) とブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。濾過し、溶媒を減圧下で除去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (純粋なヘキサン) で精製することにより、標題の化合物 (2.79g) を無色の油状物として得た。

^1H NMR δ 7.40 (d, $J=2.24\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (s, 9H)。

0-メトキシメチル-3,5-ジ-*t*-ブチルサリチル酸 (化合物F₃)

アルゴン下-78℃の乾燥THF 30mlに溶解した0-メトキシメチル-2-ブロモ-4,6-ジ-*t*-ブチルフェノール (化合物E₃, 2.79g, 8.5mmol) に、11mlの*t*-BuLi (1.7Mヘキサン溶液, 18.7mmol) を加えた。その混合物を-78℃で1時間攪拌した。次に、その溶液に、CO₂ (気体) を-78℃で1時間吹き込んだ。CO₂流を除いた後、その反応混合物を-78℃

でさらに1時間攪拌した。次に、10%のHClを加え、その混合物を室温に温め、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン 1/1）で精製することにより、標題の化合物を白色固体（492mg）として得た。

¹H NMR δ 7.75 (d, J=2.81 Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.26 (s, 9H)。

エチル2-フルオロ-4-[(2,6-ジ-*t*-ブチルピリダー-4-イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物41)

SOCl₂ 2mlに溶解した2,6-ジ-*t*-ブチルイソニコチン酸（化合物C₃, 47.3mg, 0.20mmol）を還流下に2時間加熱した。過剰のSOCl₂を減圧下に除去し、その残渣を2mlの乾燥CH₂Cl₂に溶解し、エチル2-フルオロ-4-アミノベンゾエート（化合物C₁, 40.2mg, 0.22mmol）とピリジン（0.0835ml, 0.69mmol）を加えた。その反応混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン 1/9）で精製することにより、標題の化合物（71.2mg）を白色結晶として得た。

¹H NMR δ 8.56 (b, 1H), 7.91 (t, J=8.36 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=12.82, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1H), 4.33 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.35 (s, 18H)。

エチル4-[(2,6-ジ-*t*-ブチルピリダー-4-イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物43)

エチル2-フルオロ-4-[(2,6-ジ-*t*-ブチルピリダー-4-イル)カルバモイル]ベンゾエート（化合物41）の合成法と同じ方法で、ただし2,6-ジ-*t*-ブチルイソニコチン酸（化合物C₃, 101mg, 0.43mmol）とエチル4-アミノベンゾエート（78mg, 0.47mmol）を使用することにより、標題の化合物を白色固体（135mg）として得た。

^1H NMR δ 8.43 (b, 1H), 8.02 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.75 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.48 (s, 2H), 4.33 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 1.38 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 1.35 (s, 18H)。

エチル2-フルオロ-4-[(3,5-ジ-*t*-ブチルフェニル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物45)

エチル2-フルオロ-4-[(2,6-ジ-*t*-ブチルピリダー-4-イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物41) の合成法と同じ方法で、ただし、5-ジ-*t*-ブチル安息香酸 (60mg, 0.26mmol, 文献法で得ることができ、Kagechikaら, J. Med. Chem. 198831, 2182-2192を参照のこと) とエチル2-フルオロ-4-アミノベンゾエート (化合物C1, 51.5mg, 0.28mmol) を使用することにより、標題の化合物を白色固体 (66mg) として得た。

^1H NMR δ 8.21 (b, 1H), 7.93 (t, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J=12.8, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 2H), 7.65 (t, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$, 1H), 4.36 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 1.39 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 1.36 (s, 18H)。

エチル2-フルオロ-4-[(2-メトキシメチル-3,5-ジ-*t*-ブチルフェニル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物G3)

乾燥 CH_2Cl_2 5ml 中の O -メトキシメチル-3,5-ジ-*t*-ブチルサリチル酸 (化合物F3, 150mg, 0.51mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (142mg, 0.61mmol) およびエチル2-フルオロ-4-アミノベンゾエート (化合物C1, 102mg, 0.56mmol) の混合物に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (117mg, 0.61mmol) を加えた。その反応混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、その残渣を酢酸エチルに溶解した後、ブラインと水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。濾過した後、溶媒を除去し、その残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1/3) で精製することにより、標題の化合物 (58mg) を得た。

^1H NMR δ 8.97 (b, 1H), 7.94 (t, $J=8.37\text{ Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=13.0\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 4.38 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.39 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 1.33 (s, 9H)。

エチル2-フルオロ-4-[(2-ヒドロキシ-3,5-ジ-*t*-ブチルフェニル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物47)

THF 1mlに溶解したエチル2-フルオロ-4-[(2-メトキシメチル-3,5-ジ-*t*-ブチルフェニル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物G₃, 34mg, 0.07mmol) に、10滴のHOAcを加えた。その反応混合物を12時間加熱還流した。溶媒を除去し、酢酸エチルを加えた。その溶液をNaHCO₃ (飽和)、ブライン、水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧下に除去して油状物を得た。その油状物を大気に12時間さらしたところ、その間に結晶が生成した。その結晶を集め、ヘキサンで数回洗浄することにより、標題の化合物を白色固体 (13.5mg) として得た。

^1H NMR δ 10.73 (s, 1H), 7.98 (d, $J=2.56\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (b, 1H), 7.75 (t, $J=8.26\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=2.44\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J=12.3, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 4.35 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.37 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 1.5 (s, 9H)。

2,6-ジフルオロ-4-[(2,6-ジ-*t*-ブチルピリダー-4-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物50)

2,6-ジ-*t*-ブチルイソニコチン酸 (化合物C₃, 20mg, 0.085mmol) に1mlのSOCl₂を加えた。その混合物を還流下に2時間加熱した。室温に冷却した後、過剰のSOCl₂を除去し、その残渣を2mlのCH₂Cl₂に溶解した。その溶液に、メチル2,6-ジフルオロ-4-アミノベンゾエート (化合物H₁

16mg, 0.085mmol) とトリエチルアミン (0.015ml, 0.1mmol) を加えた。その反応混合物を2時間室温に保った後、蒸発乾固した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1/10) で精製することにより、標題の化合物のメチルエステルを得た。それを一般的方法 (下記参照) で鹼化することにより、標題の化合物を無色の固体として得た。

^1H NMR δ 7.44 (s, 2H), 7.40 (d, $J=11.8\text{ Hz}$, 2H), 1.37 (s, 18H)。

2,6-ジフルオロ-4-[(3,5-ジ-*t*-ブチルフェニル)カルバモイル]安息香酸 (化合物52)

2,6-ジフルオロ-4-[(2,6-ジ-*t*-ブチルピリダー-4-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物50) の製造法と同じ方法で、ただし3,5-ジ-*t*-ブチル安息香酸 (37mg, 0.16mmol) とメチル2,6-ジフルオロ-4-アミノベンゾエート (化合物H1, 29mg, 0.16mmol) を使用することにより、標題の化合物を無色の結晶として得た。

^1H NMR δ 7.92 (b, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.42 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 2H), 1.38 (s, 18H)。

2-ニトロ-4-[(2,6-ジ-*t*-ブチルピリダー-4-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物54)

2,6-ジフルオロ-4-[(2,6-ジ-*t*-ブチルピリダー-4-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物50) の製造法と同じ方法で、ただし2,6-ジ-*t*-ブチルイソニコチン酸 (40mg, 0.17mmol) とメチル2-ニトロ-4-アミノベンゾエート (化合物F1, 33mg, 0.17mmol) を使用することにより、標題の化合物を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR δ (アセトン- d_6) 10.25 (b, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.93 (b, 1H), 7.70 (s, 2H), 1.36 (s, 18H)。

メチル2-ニトロ-4-[(4-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]ベンゾ

エート (化合物25)

化合物1の製造法と同じ方法で、ただし化合物F および化合物F₁を使用することにより、標題の化合物を白色固体として得た。

¹H NMR δ 9.24 (b, 1H), 9.23 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。

対応するメチルまたはエチルエステルを加水分解することによって、安息香酸誘導体を合成する一般手順

20 mLのEtOH中のエステル (3.0 mmol) の溶液に、5 mLの1 N NaOH水溶液を加えた。反応混合物を室温で一夜、攪拌し、10% HClを用いて中和し、pH=5とした。蒸発によってアルコールを除去し、水性層を酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル層を、NaHCO₃ (飽和)、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。濃縮した後に、所望の酸を得、これを酢酸エチルまたはアセトニトリルで再結晶することもできた。

2-フルオロ-4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物2)

¹H NMR δ (アセトン-D₆) 9.86 (b, 1H)、7.95 (m, 3H)、7.75 (dd, J=7.9, 2.2 Hz, 1H)、7.62 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H)、7.50 (d, J=8.3 Hz, 1H)、1.73 (s, 4H)、1.32 (s, 6H)、1.30 (s, 6H)。

2-フルオロ-4-[(4-ブromo-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物4)

¹H NMR δ (アセトン-D₆) 9.97 (b, 1H)、8.04 (d, J=1.89 Hz, 1H)、8.01 (d, J=1.90 Hz, 1H)、7.95 (t, J=8.55 Hz, 1H)、7.90 (dd, J=12.28, 2.0 Hz, 1H)、

7.59 (dd, $J=8.67, 1.50\text{ Hz}$, 1H)、1.76 (m, 4H)、1.58 (s, 6H)、1.35 (s, 6H)。

2-フルオロ-4-[(3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]安息香酸
(化合物6)

^1H NMR (アセトン- D_6) δ 11.3 (b, 1H)、10.2 (b, 1H)、7.94 (m, 2H)、7.85 (dd, $J=11.4, 1.95\text{ Hz}$, 1H)、7.53 (dd, $J=6.59, 2.08\text{ Hz}$, 1H)、6.94 (s, 1H)、2.85 (b, 1H)、1.70 (s, 4H)、1.29 (s, 6H)、1.28 (s, 12H)。

2-フルオロ-4-[(8-ブromo-4,4-ジメチルクロマン-6-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物8)

^1H NMR (アセトン- d_6) δ 9.87 (b, 1H)、8.04 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H)、8.03 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H)、7.94 (t, $J=8.66\text{ Hz}$, 1H)、7.91 (dd, $J=13.8, 2.0\text{ Hz}$, 1H)、7.57 (dd, $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$, 1H)、4.37 (t, $J=5.44\text{ Hz}$, 2H)、1.92 (t, $J=5.44\text{ Hz}$, 2H)、1.40 (s, 6H)。

2-フルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-ブromokロマン-6-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物10)

^1H NMR δ (アセトン- d_6) 9.87 (b, 1H)、8.06 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H)、8.04 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H)、7.94 (t, $J=8.54\text{ Hz}$, 1H)、7.91 (dd, $J=14.0, 2.0\text{ Hz}$, 1H)、7.59 (dd, $J=8.5, 2.3\text{ Hz}$, 1H)、1.96 (s, 2H)、1.42 (s, 6H)、1.41 (s, 6H)。

2-フルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-トリフルオロメチルクロマン-6-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物12)

^1H NMR (アセトン- d_6) δ 10.02 (b, 1H)、8.31 (s, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.92 (m, 2H)、7.56 (d, $J=7.69\text{ Hz}$

1H)、2.00 (s, 2H)、1.44 (s, 6H)、1.41 (s, 6H)。

2-フルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-アジドクロマン-6-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物14)

¹H NMR δ 8.03 (t, J=8.4 Hz, 1H)、7.87 (b, 1H)、7.79 (dd, J=13, 2.0 Hz, 1H)、7.64 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.32 (dd, J=8.66、1.9 Hz, 1H)、7.22 (d, J=2.1 Hz, 1H)、1.91 (s, 2H)、1.45 (s, 6H)、1.41 (s, 6H)。

2,6-ジフルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-トリフルオロメチルクロマン-6-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物16)

¹H NMR (アセトン-d₆) δ 8.30 (d, J=2.3 Hz, 1H)、8.06 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.59 (d, J=10.32 Hz, 2H)、1.954 (s, 2H)、1.44 (s, 6H)、1.41 (s, 6H)。

2-フルオロ-4-[(2,2,4,4-テトラメチル-8-ヨードクロマン-6-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物18)

¹H NMR δ (アセトン-d₆) 10.0 (b, 1H)、8.24 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.94 (m, 2H)、7.57 (d, J=8.67 Hz, 1H)、1.95 (s, 2H)、1.41 (s, 12H)。

2-フルオロ-4-[(2,2,4,4,8-ペンタメチルクロマン-6-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物20)

¹H NMR δ (アセトン-d₆) 9.77 (b, 1H)、7.90 (m, 3H)、7.65 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.56 (dd, J=8.61, 2.0 Hz, 1H)、2.19 (s, 3H)、1.90 (s, 2H)、1.38 (s, 6H)、1.37 (s, 6H)。

4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)チオカルバモイル]安息香酸 (化合物22)

¹H NMR δ 9.08 (b, 1H)、8.17 (d, J=8.61, 2H)、7.95 (b, 2H)、7.77 (d, 1H)、7.57 (dd, J=8.1, 2.

1 H z, 1 H)、7.37 (d, J=8.2 H z, 1 H)、1.72 (s, 4 H)
、1.32 (s, 6 H)、1.31 (s, 6 H)。

2-フルオロ-4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テ
トラメチルナフタレン-2-イル)チオカルバモイル]安息香酸 (化合物24)

¹H NMR δ (アセトン-d₆) 11.1 (b, 1 H)、8.27 (b, J=13.2 H z, 1 H)、8.02 (t, J=8.3 H z, 1 H)、7.89 (s, 1 H)、7.86 (d, J=10.0 H z, 1 H)、7.62 (d, J=8.3 H z, 1 H)、7.41 (d, J=8.37 H z, 1 H)、1.72 (s, 4 H)、1.30 (s, 12 H)。

2-フルオロ-4-[(3-ヒドロキシ-4-ブromo-5,6,7,8-テ
トラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモ
イル]安息香酸 (化合物30)

1 mLのEtOH中のエチル2-フルオロ-4-[(3-メトキシメトキシ-4-ブromo-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]ベンゾエート (化合物S1、45 mg、0.084 mmol) の溶液に、NaOH (1 M) 水溶液1 mLを加えた。反応混合物を室温で一晩、攪拌し、10% HClを用いてpH=1の酸性にした。EtOHを除去し、酢酸エチルおよび追加の水を、溶液に加えた。有機層を分離し、NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。濾過および濃縮の後に、2-フルオロ-4-[(3-メトキシメトキシ-4-ブromo-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]安息香酸を、白色固形物として得た。2 mLのMeOHおよび3滴の濃HCl中に白色固形物を溶解させることによって、メトキシメチル基を除去した。一晩攪拌した後に、反応混合物を濃縮乾固した。残留物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を分離し、NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。濾過および濃縮の後に、残留固形物を、ミニ (ピペット) カラム (酢酸エチル/ヘキサン 1/1) で精製して、標記化合物を白色固形物 (5.0 mg) として得た。

^1H NMR (d (アセトン- d_6)) 10.19 (b, 1H)、8.01 (s, 1H)、7.96 (t, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H)、7.76 (dd, $J=11.2, 2.0\text{ Hz}$, 1H)、7.54 (dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$, 1H)、1.75 (m, 2H)、1.65 (m, 2H)、1.61 (s, 6H)、1.32 (s, 6H)。

2,6-ジフルオロ-4-[(3-ヒドロキシ-4-ブromo-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物32)

2-フルオロ-4-[(3-ヒドロキシ-4-ブromo-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物30) の合成と同様の手順を用いて、標記化合物を白色固形物として得た。

^1H NMR (d (アセトン- d_6)) 10.23 (b, 1H)、8.01 (s, 1H)、7.52 (d, $J=10.2\text{ Hz}$, 2H)、4.8 (b, 1H)、1.75 (m, 2H)、1.65 (m, 2H)、1.60 (s, 6H)、1.31 (s, 6H)。

2,6-ジフルオロ-4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物34)

5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフトエ酸 (43mg, 0.19mmol) に、1mLの塩化チオニルを加えた。この混合物を2時間還流した。過剰の塩化チオニルを減圧下に除去し、残留物を2mLの CH_2Cl_2 に溶解した。この溶液に、メチル4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート (化合物H1, 7mg, 0.2mmol)、続いて0.5mLのピリジンを加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1/5) によって精製して、所望生成物のメチルエステルを無色油状物として得た。

^1H NMR (d 8.11 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H)、8.05 (b, 1H)、7.86 (dd, $J=6.2, 2.2\text{ Hz}$, 1H)、7.41 (m, 3H)、3.

9.3 (s, 3H)、1.69 (s, 4H)、1.29 (s, 6H)、1.28 (s

6H)。

この無色油状物を、一般手順によって、NaOH/H₂O/EtOHを用いて加水分解して所望生成物とした。

¹H NMR δ (アセトン-d₆) 9.74 (b, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.70 (d, J=6.8 Hz, 1H)、7.43 (d, J=8.4 Hz, 3H)、1.71 (s, 4H)、1.29 (s, 6H)、1.28 (s, 6H)。

2-ニトロ-4-[(4-ブromo-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物26)

¹H NMR δ (アセトン-d₆) 10.16 (b, 1H)、8.42 (d, J=2.0 Hz, 1H)、8.09 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1H)、8.06 (d, J=2.2 Hz, 1H)、8.04 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.93 (d, J=8.6 Hz, 1H)、1.75 (m, 2H)、1.65 (m, 2H)、1.57 (s, 3H)、1.34 (s, 3H)。

2-フルオロ-4-[(2,6-ジ-*t*-ブチルピリダー-4-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物42)

¹H NMR δ (CD₃OD) 7.92 (t, J=8.36 Hz, 1H)、7.82 (dd, J=12.82, 2.0 Hz, 1H)、7.63 (s, 2H)、7.55 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1H)、1.39 (s, 18H)。

4-[(2,6-ジ-*t*-ブチルピリダー-4-イル)カルバモイル]安息香酸 (化合物44)

¹H NMR δ (CD₃OD) 8.02 (d, J=8.85 Hz, 2H)、7.85 (d, J=8.85 Hz, 2H)、7.63 (s, 2H)、1.40 (s, 18H)。

2-フルオロ-4-[(3,5-ジ-*t*-ブチル)フェニルカルバモイル]安息香酸 (化合物46)

^1H NMR δ (CD_3OD) 7.92 (t, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=12.8, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 2H), 7.69 (t, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$, 2H),

1H), 1.37 (s, 18H)。

2-フルオロ-4-[(2-ヒドロキシ-3,5-ジ-*t*-ブチル)フェニル

カルバモイル]安息香酸 (化合物48)

^1H NMR δ (アセトン- d_6) 12.3 (b, 1H), 10.07 (b, 1H), 7.98 (t, $J=8.48$, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.58 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.31 (s, 9H)。

【図1】

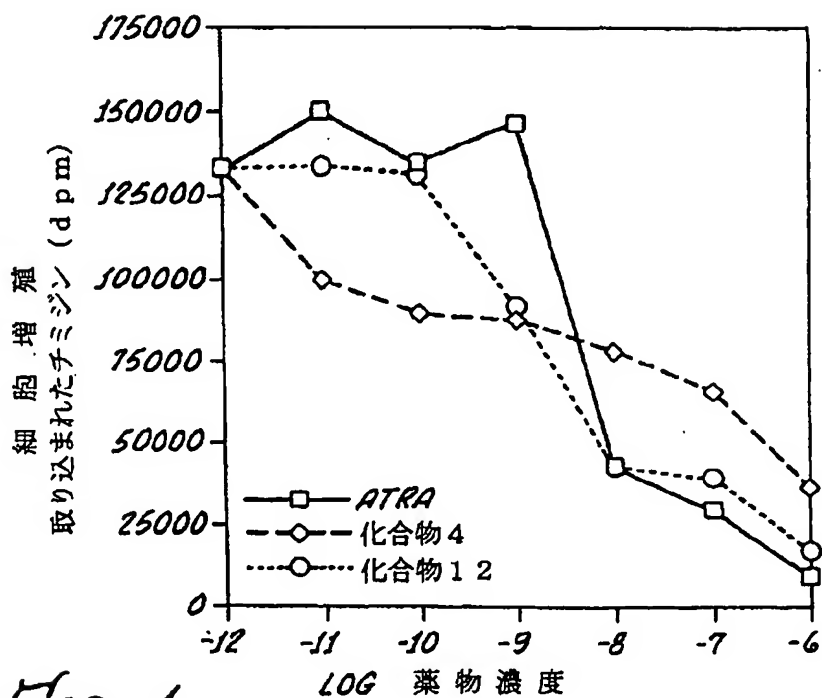


FIG. 1.

【図2】

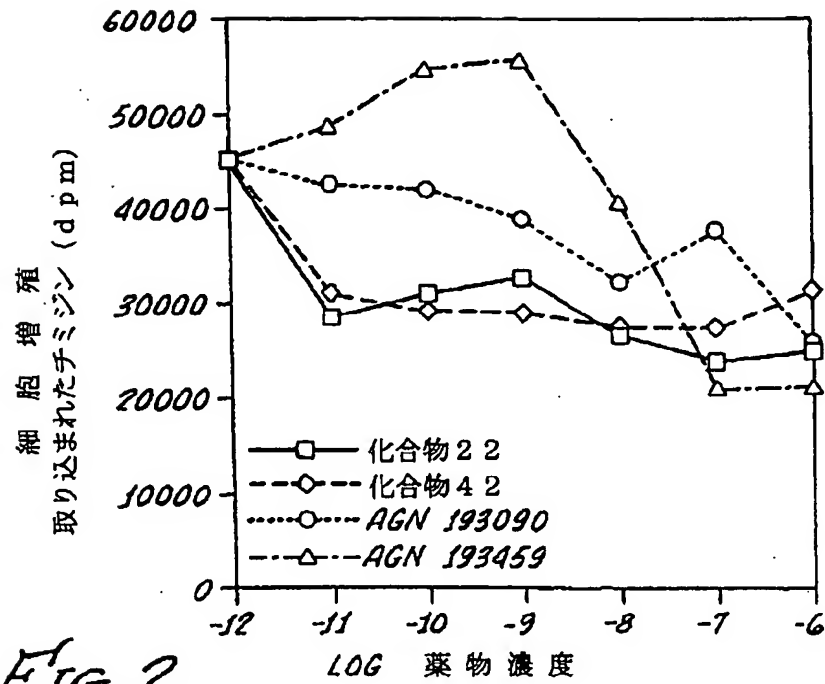


FIG. 2.

【図3】

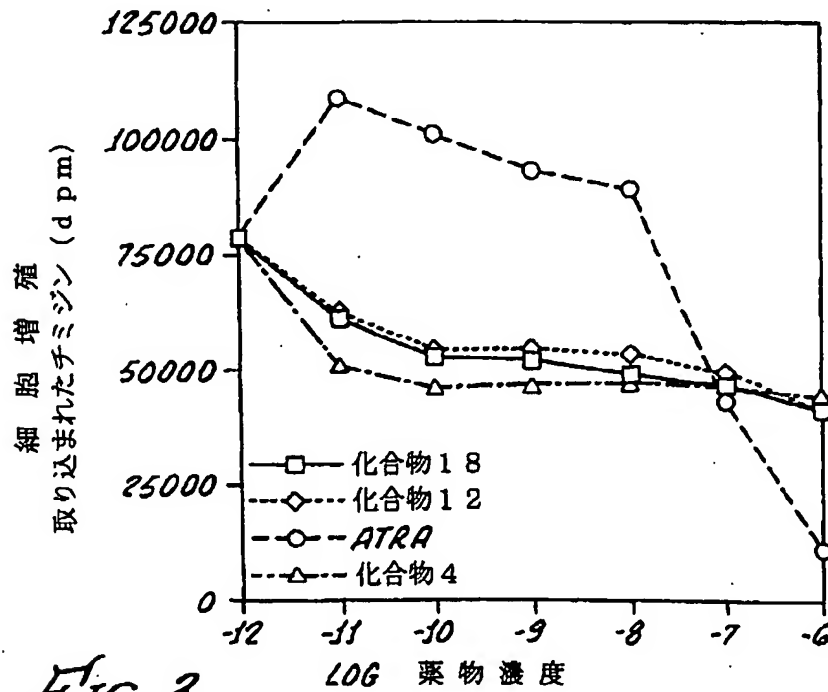


FIG. 3.

【図4】

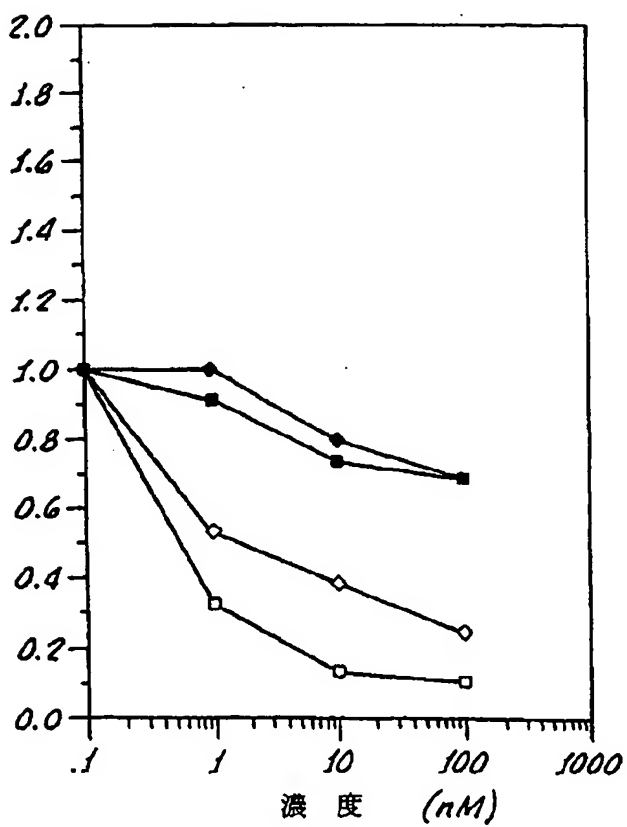


Fig. 4.

【図5】

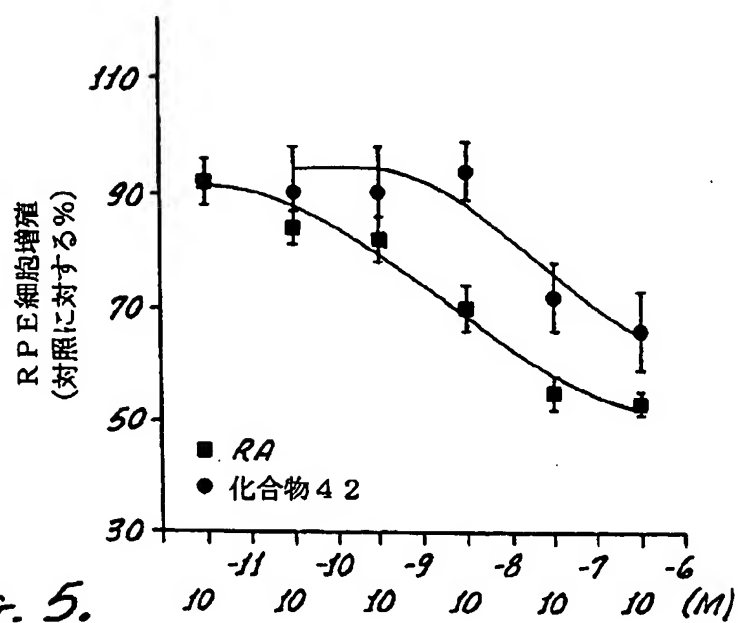


Fig. 5.

【図6】

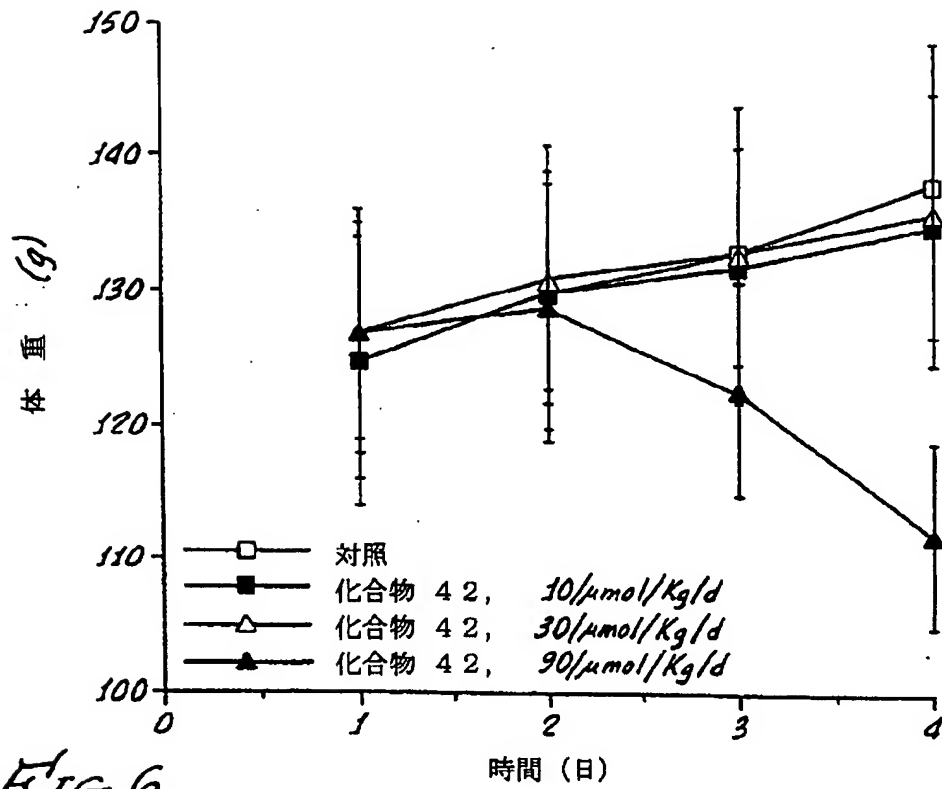


FIG. 6.

【図7】

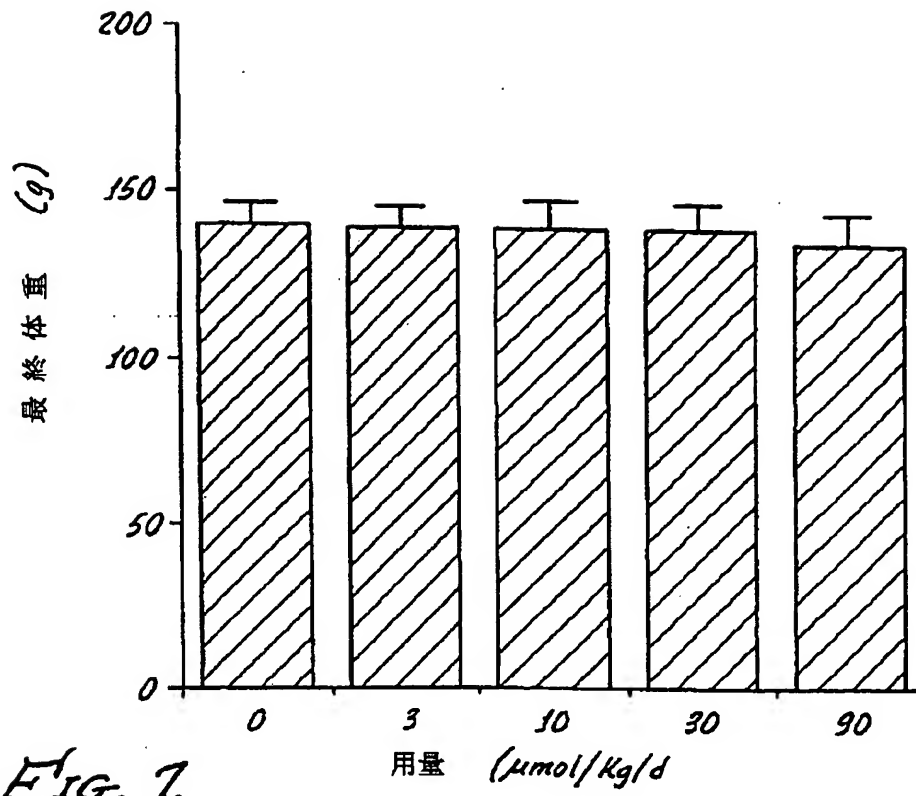


FIG. 7.

【図8】

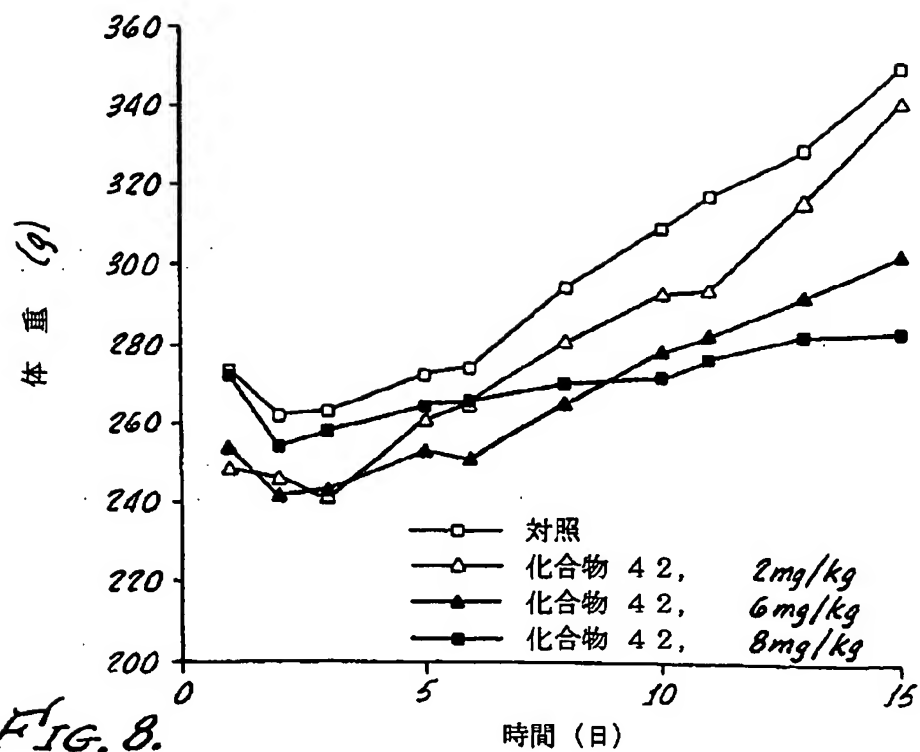


FIG. 8.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US 96/20511	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 5 A61K31/19 A61K31/215 A61K31/34 A61K31/44	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
X	WO 93 03713 A (SALK INST FOR BIOLOGICAL STUDI) 4 March 1993 see page 9, line 4 - line 31; claims 1-15 --- -/--
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.	
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 13 May 1997	Date of mailing of the international search report 30.09.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5114 Patandaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Td. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Seegert, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/US 96/20511

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 9, 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 108128d, XP002030814 see abstract & YU, BAOXIN ET AL: "Synthesis of p-substituted benzoylaminobenzoic acid (methyl esters) and its differentiation induction activities of human promyelocytic leukemia cells HL-60" HUAXI YIKE DAXUE XUEBAO, vol. 25, no. 1, 1994, pages 30-34, ---	1-4, 6-12, 14-22
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 9416 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 94-128759 XP002030803 & JP 06 072 866 A (CHUGOKU IGAKUKAGAKUIN YAKUBUTSU KENKYUSHU), 15 March 1994 see abstract ---	1-4, 6-12, 14-22
Y	EP 0 514 269 A (CIRD GALDERMA) 19 November 1992 see page 3, line 3 - page 3, line 9; claims 1-21 especially claim 16, ex. 15 ---	1-4, 6-12, 14-22
Y	EP 0 350 846 A (HOFFMANN LA ROCHE) 17 January 1990 see page 5, line 43 - page 6, line 35; claims 1-18 ---	1-4, 6-12, 14-22
Y	US 5 420 145 A (SHUDO KOICHI) 30 May 1995 see column 3, line 65 - column 4, line 29; claims 1-4 ---	1-4, 6-12, 14-22
Y	EP 0 170 105 A (SHUDO KOICHI ;SUMITOMO PHARMA (JP); YOSHITOMI PHARMACEUTICAL (JP)) 5 February 1986 see claims 1-11 ---	1-4, 6-12, 14-22
P,Y	WO 96 32101 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD ;SHIBATA JIRO (JP); WIERZBA KONSTANTY) 17 October 1996 see abstract ---	1-4, 6-12, 14-22

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 95/20511

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KAGECHIKA H ET AL: "RETINO BENZOIC ACIDS STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF AROMATIC AMIDES WITH RETINOIDAL ACTIVITY" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 31, no. 11, November 1988, pages 2182-2192, XP000608417 see tables I-VI see page 2187, left-hand column, last paragraph - page 2188, left-hand column ---	1-4, 6-12, 14-22
P,Y	MIN TENG ET AL: "Identification of a Retinoic Acid Receptor alpha Subtype Specific Agonist" J. MED. CHEM., vol. 39, no. 16, 2 August 1996, pages 3035-3038, XP000652115 see the whole document -----	1-4, 6-12, 14-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 96/20511

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See annex.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-4, 6-12, 14-22 (partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 98 20511

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/3A210

1. The use of a RAR alpha selective agonist for the prevention/treatment of acute monocytic leukemia, cervical carcinoma, myeloma, ovarian carcinomas, head and neck carcinomas (respective portions of Claims 1- 4, 6-12, 14 - 22)
2. The use of a RAR alpha selective agonist for the prevention/treatment of proliferative vitreoretinopathy (PVR), age related macular degeneration (AMD), diseases of the eye, retinal detachment, dry eye, other corneopathies (respective portions of Claims 1 - 22)
3. The use of a RAR alpha selective agonist for the prevention/treatment of actinic keratoses, arsenic keratoses, inflammatory and non-inflammatory acne, psoriasis, ichthyoses, eczema, atopic dermatitis, Darriers disease, lichen planus, skin pigmentation, age and photo damage to the skin, premalignant and malignant hyperproliferative diseases, Kaposi's sarcoma (respective portions of Claims 1, 2, 4 - 13, 15- 22)
4. The use of a RAR alpha selective agonist for the prevention/treatment of cardiovascular diseases (respective portions of Claims 1, 2, 4 - 13, 15- 22)
5. The use of a RAR alpha selective agonist for the prevention/treatment of dyslipidemias (respective portions of Claims 1, 2, 4 - 13, 15- 22)
6. The use of a RAR alpha selective agonist for the prevention of post-angioplasty restenosis (respective portions of Claims 1, 2, 4 - 13, 15- 22)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 98 20511

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/98A210

7. The use of a RAR alpha selective agonist for the prevention/treatment of diseases associated with human papilloma virus (HPV) (respective portions of Claims 1, 2, 4 - 13, 15- 22)
8. The use of a RAR alpha selective agonist for the for the prevention/treatment of inflammatory diseases (respective portions of Claims 1, 2, 4 - 13, 15- 22)
9. The use of a RAR alpha selective agonist for the prevention/treatment of neurodegenerative diseases (respective portions of Claims 1, 2, 4 - 13, 15- 22)
10. The use of a RAR alpha selective agonist for the prevention/treatment of improper pituitary function (respective portions of Claims 1, 2, 4 - 13, 15- 22)
11. The use of a RAR alpha selective agonist for the prevention/treatment of insufficient hair growth (respective portions of Claims 1, 2, 4 - 13, 15- 22)
12. The use of a RAR alpha selective agonist for the prevention/treatment of diseases associated with the immune system (respective portions of Claims 1, 2, 4 - 13, 15- 22)
13. The use of a RAR alpha selective agonist for wound healing (respective portions of Claims 1, 2, 4 - 13, 15- 22)

The search has been limited to the subject-matter of item 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Nat. Application No.

PCT/US 96/20511

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9303713 A	04-03-93	AU 2516092 A	16-03-93
		CA 2114936 A	04-03-93
		EP 0600028 A	08-06-94
		JP 7505607 T	22-06-95
		US 5668175 A	16-09-97
EP 0514269 A	19-11-92	FR 2676440 A	29-11-92
		AT 129698 T	15-11-95
		AU 650972 B	07-07-94
		AU 1627392 A	19-11-92
		CA 2068696 A	16-11-92
		DE 69205725 D	07-12-95
		DE 69205725 T	30-05-96
		ES 2080458 T	01-02-96
		JP 5221951 A	31-08-93
EP 0350846 A	17-01-90	AT 128974 T	15-10-95
		AU 626881 B	13-08-92
		AU 3709789 A	18-01-90
		CA 1319364 A	22-06-93
		DE 58909463 D	16-11-95
		ES 2078905 T	01-01-96
		FI 96204 B	15-02-96
		IE 70450 B	27-11-96
		IL 90912 A	25-01-94
		JP 2053684 C	23-05-96
		JP 2076862 A	16-03-90
		JP 7086094 B	20-09-95
		PT 91158 B	01-03-95
		US 5420273 A	30-05-95
		US 5037825 A	06-08-91
		US 5164387 A	17-11-92
		US 5300522 A	05-04-94
		MX 16751 A	01-10-93
US 5420145 A	30-05-95	EP 0617020 A	28-09-94
EP 0170105 A	05-02-86	JP 1764534 C	28-05-93
		JP 4058458 B	17-09-92
		JP 61022047 A	30-01-86

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 96/28511

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0170105 A		JP 1764542 C	28-05-93
		JP 4858459 B	17-09-92
		JP 61876440 A	18-04-86
		US 4703110 A	27-10-87

WO 9632181 A	17-10-96	AU 5287596 A	30-10-96
		CA 2191850 A	17-10-96
		EP 0768884 A	16-04-97

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード (参考)
A 6 1 P 17/00		A 6 1 K 31/00	6 1 7
17/06			6 1 7 E
17/14			6 1 7 H
17/02			6 1 7 C
25/00			6 2 5
27/02			6 2 7 A
29/00			6 2 9
31/12			6 3 1 H
35/00			6 3 5
35/02			6 3 5 A
37/00			6 3 7
A 6 1 K 31/19		31/19	
31/245		31/245	
31/27		31/27	
31/353		31/35	6 0 3
31/44		31/44	
31/495		31/495	
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, S Z, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, G E, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, P L, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN			
(72)発明者 チャンドララトナ, ロシヤンタ・エイ			
アメリカ合衆国92691カリフォルニア州			
ミッション・ピエホ、エンブレサ25841番			